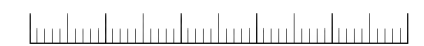
PARIS MÉDICAL

LXVII



PARIS MÉDICAL

PARIS MÉDICAL paraît tous les **Samedis** (depuis le 1[er] décembre 1910). Les abonnements partent du 1[er] de chaque mois.

Paris, France et Colonies : 50 francs (frais de poste actuels inclus). En cas d'augmentation des frais de poste, cette augmentation sera réclamée aux abonnés.

Belgique et Luxembourg (frais de poste compris) : **75 francs français.**

TARIF n° 1. — Pays accordant à la France un tarif postal réduit : Allemagne, Argentine, Autriche, Brésil, Bulgarie, Chili, Cuba, Egypte, Equateur, Espagne, Esthonie, Ethiopie, Finlande, Grèce, Haïti, Hollande, Hongrie, Lettonie, Lithuanie, Mexique, Paraguay, Pérou, Perse, Pologne, Portugal, Roumanie, Russie, San Salvador, Serbie, Siam, Tchécoslovaquie, Terre-Neuve, Turquie, Union de l'Afrique du Sud, Uruguay, Vénézuéla :

95 francs français ou l'équivalent en **dollars**, en **livres sterling** ou en **francs suisses.**

TARIF n° 2. — Pays n'accordant à la France aucune réduction sur les tarifs postaux : Tous les pays autres que ceux mentionnés pour le tarif **n° 1 : 120 francs français** ou l'équivalent en **dollars**, en **livres sterling** ou en **francs suisses.**

Adresser le **montant des abonnements à la Librairie J.-B. BAILLIÈRE et FILS, 19, rue Hautefeuille, à Paris**

On peut s'abonner chez tous les libraires et à tous les bureaux de poste.

Le premier numéro de chaque mois, consacré à une branche de la médecine (Prix : 3 fr.).

Le troisième numéro de chaque mois, consacré à une branche de la médecine (Prix : 2 fr. 50).

Tous les autres numéros (Prix : 75 cent. le numéro. Franco : 90 cent.).

ORDRE DE PUBLICATION DES NUMÉROS SPÉCIAUX POUR 1928

7 Janvier.... — Tuberculose (direction de LEREBOULLET).
21 Janvier.... — Dermatologie (direction de MILIAN).
4 Février ... — Radiologie (direction de REGAUD).
18 Février ... — Maladies de l'appareil respiratoire (direction de LEREBOULLET).
3 Mars ..... — Syphiligraphie (direction de MILIAN).
17 Mars ..... — Cancer (direction de REGAUD).
7 Avril...... — Gastro-entérologie (direction de CARNOT).
21 Avril...... — Eaux minérales (direction de RATHERY).
5 Mai ...... — Maladies de nutrition endocrinologie (direction de RATHERY).
19 Mai ...... — Maladies du foie et du pancréas (direction de CARNOT).
2 Juin ..... — Maladies infectieuses (direction de DOPTER).
16 Juin ..... — Médicaments et pharmacologie (direction TIFFENEAU).
7 Juillet..... — Maladies du cœur et des vaisseaux (direction de LEREBOULLET).
21 Juillet..... — Chirurgie infantile (direction de MOUCHET).
4 Août ..... — Maladies mentales (direction de BAUDOUIN).
1[er] Septembre. — Ophtalmologie, oto-rhino-laryngologie, stomatologie (direction de GRÉGOIRE).
6 Octobre... — Maladies nerveuses (direction de BAUDOUIN).
20 Octobre... — Maladies des voies urinaires (direction de GRÉGOIRE).
3 Novembre. — Maladies des enfants (direction de LEREBOULLET.)
17 Novembre. — Médecine sociale (direction de BAUDOUIN).
1[er] Décembre. — Thérapeutique (direction de CARNOT).
15 Décembre. — Gynécologie et obstétrique (direction de SCHWARTZ).

Il nous reste encore un nombre limité d'exemplaires complets des années 1911 à 1927 formant 64 volumes... **700 francs.**

CORBEIL. Imprimerie CRÉTÉ.

PARIS MÉDICAL

LA SEMAINE DU CLINICIEN

Fondé par A. GILBERT

DIRECTEUR :

Professeur Paul CARNOT

PROFESSEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS,
MÉDECIN DE L'HOTEL-DIEU, MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE.





LXVII

Partie Médicale

J.-B. BAILLIÈRE ET FILS, ÉDITEURS
19, RUE HAUTEFEUILLE, PARIS
1928

TABLE ALPHABÉTIQUE

(Partie Médicale, tome LXVII)

Janvier 1928 à Juillet 1928.

REVUE ANNUELLE

LA TUBERCULOSE EN 1928

PAR

P. LEREBOULLET et **Marcel LELONG**

Professeur agrégé à la Faculté. Médecin de l'hôpital des Enfants-Malades.

Ancien interne des hôpitaux. Assistant du dispensaire Léon-Bourgeois

L'année 1927 a été marquée par une série de manifestations au cours desquelles il a été beaucoup et fort utilement parlé de tuberculose. Ce fut avant tout le *VIe Congrès national de la Tuberculose*, qui a eu lieu à Lyon en avril et qui fut marqué par des rapports et des communications du plus haut intérêt; il en a été suffisamment question dans ce journal pour que nous n'y revenions pas. Ce furent également les journées du *Centenaire de la mort de Laennec* et celles, toutes récentes, de *Centenaire de la naissance de Villemin*, au cours desquelles de nombreux travaux portant sur des questions de tuberculose très variées furent exposés. On sait quel succès ont eu ces manifestations et quel juste hommage fut ainsi rendu à ceux auxquels nous devons les fondements de nos connaissances sur la tuberculose. Nous nous bornerons à rappeler ici quelques-uns des travaux publiés au cours de l'année, nous excusant d'en laisser de côté beaucoup, dont certains trouveront mieux leur place dans l'exposé que nous consacrerons bientôt aux maladies respiratoires.

Auparavant, nous désirons rappeler aussi qu'il a paru cette année quelques volumes d'un haut intérêt dont la plupart ont d'ailleurs été déjà mentionnés. Tel l'excellent petit ouvrage de E. Rist sur *la Tuberculose*, si clair, si vivant, si personnel, qui se lit avec autant de plaisir que de profit; tel le volume remarquable consacré par Pélu et Dufourt à la *Tuberculose médicale de l'enfance*, où tant de notions essentielles se trouvent méthodiquement groupées; tel encore le manuel consacré par P. Pruvost à la *Tuberculose pulmonaire* et à la *Tuberculose des séreuses* qui constitue un exposé actuel, précis, complet de ce que tout praticien doit savoir ; signalons encore le volume de A. Vaudremer sur le *Bacille tuberculeux*, dont nous avons dit ailleurs le caractère original et personnel et le vif intérêt, le petit livre que Nègre et Boquet ont écrit sur l'*Antigénothérapie dans la tuberculose*, le bel ouvrage consacré par le professeur Calmette à la *Vaccination préventive contre la tuberculose*, plein de documents précieux sur cette question si actuelle et si pleine de promesses.

Lutte antituberculeuse.

Nous ne pouvons, cette année encore, nous arrêter longuement sur l'exposé de la lutte antituberculeuse dans notre pays et les divers aspects qu'elle a revêtus. Malgré des difficultés de tout ordre, malgré les imperfections dans notre organisation hospitalière et sanatoriale qu'on ne peut modifier rapidement, malgré l'absence trop fréquente d'unité dans les efforts, des progrès ont été réalisés de divers côtés, auxquels il est fait allusion dans ce numéro.

L'un des plus essentiels est le développement des *infirmières-visiteuses antituberculeuses*. Au Congrès de Lyon, Mlle Delagrange, Mme Delafontaine, Mlle Hervey ont dit toute l'importance du rôle des infirmières-visiteuses et la nécessité pour elles d'une excellente formation. Dans nos divers services spécialisés, les infirmières du *service social à l'hôpital* ont de même une utilité incontestable et, ici encore, une préparation méthodique est nécessaire. A cet égard, on ne peut qu'applaudir au développement des *Écoles de service social*, telles que l'*Ecole pratique de service social* fondée par M. Paul Doumergue, l'*Ecole de formation sociale de Strasbourg*, l'*Ecole normale sociale*, l'*Ecole d'application du service social*, récemment fondée sur l'initiative de Mlle Chaptal et qui, toutes, dans les diverses branches de l'activité sociale et notamment dans la lutte antituberculeuse, sont appelées à rendre de grands services en formant d'excellentes collaboratrices du médecin, sans lesquelles la coordination des efforts serait impossible.

Ces écoles, non reconnues par l'État pour la préparation des infirmières-visiteuses d'hygiène, étendent fort heureusement à d'autres élèves l'enseignement donné dans les écoles comme l'*Ecole d'infirmières-visiteuses du Comité national* qui, Mlle Delagrange l'a montré, groupe chaque année près de quatre-vingts futures auxiliaires venant de tous les coins de la France. Signalons à ce sujet les pages si intéressantes consacrées par Mlle Chaptal à l'infirmière-visiteuse à propos de l'ouvrage de miss May Swall Gardner (1).

Un autre progrès semble en voie de réalisation : la *préservation de l'écolier contre la tuberculose* est nécessaire et nous avons tous vu les méfaits de la contagion scolaire. Comme le montre fort bien un récent article de Genévrier (2), cette préservation n'est pas une simple question de prophylaxie scolaire, visant exclusivement l'écolier ; les maîtres, le personnel de service, les familles peuvent être des causes de contamination ; l'inspection sanitaire doit donc être étendue et se faire, dans bien des cas, hors de l'école ; dans cette tâche et dans l'exécution des mesures qui doivent être prises, l'*infirmière-visiteuse* ou l'*assistante d'hygiène scolaire* sont les collaboratrices indispensables du médecin scolaire. Le développement des assistantes d'hygiène scolaire, les progrès apportés à l'organisation de l'inspection médicale scolaire, à l'union de ses efforts et de ceux des dispensaires d'hygiène sociale permettent d'espérer que, dans quelque temps, la prophylaxie de la tuberculose à l'école pourra être assurée de manière efficace.

Pour qu'elle soit complète, il faut pouvoir disposer d'œuvres où soient dirigés les enfants délicats ou malades. A cet égard, l'important rapport de

(1) Mlle CHAPTAL, *Revue de phtisiologie*, n° 3, 1927.

(2) GENÉVRIER, *Revue française de pédiatrie*, mai 1927.

MM. Léon Bernard et G. Poix, sur les *préventoriums* et le *placement familial*, contient une ample moisson de renseignements et met en relief le bel effort poursuivi en France par les œuvres privées et les organismes publics et la nécessité de leur coopération pour obtenir un développement plus grand encore de ces formations si précieuses (1).

C'est également au sanatorium, à l'hôpital, que se poursuit la lutte contre la tuberculose dans des conditions trop souvent défavorables, mais où l'action sociale du médecin a de fréquentes occasions de s'exercer. Il suffit, pour s'en convaincre une fois de plus, de lire les pages suggestives consacrées cette année par M. Dumarest au *rôle du sanatorium populaire*, tel qu'il le conçoit à Hauteville, et par M. Rist à la *fonction du médecin d'hôpital dans la lutte antituberculeuse, cent ans après Laennec* (2). Ce dernier montre excellemment combien, avec les méthodes actuelles de traitement et notamment la collapsothérapie, « l'entretien, le contrôle, la direction morale et physique de plusieurs centaines de tuberculeux... représentent un travail médico-social de longue haleine et qui soulève les problèmes les plus délicats ».

Les méthodes à appliquer en France dans la lutte antituberculeuse sont-elles superposables à celles employées dans d'autres pays, notamment aux États-Unis? Évidemment non, mais il est certain que ceux-ci nous ont à cet égard beaucoup appris, et récemment la conférence du Dr Linsly R. Williams (3) donnait sur l'organisation de l'Association nationale contre la tuberculose d'intéressantes précisions. C'est ainsi que le *timbre antituberculeux* qu'Holboell avait inauguré au Danemark, fut introduit en Amérique par Riis et mis en vente à Noël à Delaware, en 1907, par Mlle Emily Bissel ; il rapporta alors 3 000 dollars ; en 1926, sa vente nationale a rapporté 5 050 000 dollars, soit environ 130 millions de francs ! Souhaitons que la vente actuellement commencée en France d'un timbre antituberculeux apporte également des subsides importants à nos œuvres antituberculeuses.

Bien des questions seraient encore à aborder. Bornons-nous à signaler, à un tout autre point de vue, l'intéressante discussion ouverte à l'Académie sur la *phtisie des gazés*, à l'étude de laquelle le professeur Achard a apporté une très importante contribution où il discutait la place qu'il faut donner à la notion d'une tuberculose ultérieure possible dans la revision des réformes militaires chez les anciens gazés. Il a montré quelle prudence il fallait apporter dans les conclusions d'expertise et les dangers qu'il y a à se baser sur les commémoratifs souvent trompeurs. Le professeur Sergent a rappelé, comme M. Achard, quelles réserves sont nécessaires et combien de tuberculoses tardivement survenues ont peut-être eu d'autres causes occasionnelles. Il a, de plus, fait ressortir combien, même sans tuberculose secondaire, les anciens gazés ont des séquelles respiratoires durables qui font souvent d'eux des infirmes définitifs et les rendent justiciables de pensions aussi élevées que certains tuberculeux (4).

(1) BERNARD et POIX, *Revue de phtisiologie*, n° 2, 1927.

(2) RIST, *Revue de phtisiologie*, n° 1, 1927, et DUMAREST, *Ibidem*.

(3) LINSLY WILLIAMS, *Revue de phtisiologie*, n° 5, 1927.

Étude biologique.

L'ultra-virus tuberculeux. — L'an dernier nous avons longuement insisté sur l'intérêt théorique et pratique qui s'attache aux recherches concernant les *formes filtrantes du bacille tuberculeux* (ultra-virus tuberculeux de Calmette). Nous montrions que leur existence a été confirmée par de nombreux observateurs, tant en France qu'à l'étranger ; de même la réalité de leur passage transplacentaire de la mère tuberculeuse à l'enfant, dans certains cas, est certaine. Cette année, toutes ces recherches ont poursuivi leur cours. Nelis a constaté la présence de formes filtrantes dans l'urine de malades atteints de tuberculose rénale ; Nosta a réussi à les mettre en évidence dans le liquide de la pleurésie séro-fibrineuse (5).

Toutefois, en dehors de la notion de son existence, nous ne savons encore rien de certain sur les qualités biologiques de cet ultra-virus. Faut-il, selon les uns, lui accorder une activité pathogène ou toxique, selon les autres une activité immunisante, ou lui nier toute action selon une troisième opinion? Ce sont là des questions qui restent en suspens.

Son rôle réel dans l'obsédant problème de l'*hérédité tuberculeuse*, en particulier, reste obscur. Dans sa thèse, Marcel Lelong avait fixé les traits dominants de la physiologie et de la pathologie du nouveau-né issu de mère tuberculeuse et séparé dès la naissance. Il avait constaté, avec MM. Léon Bernard et Debré, et en collaboration avec M. Couvelaire, que la clinique permettait d'individualiser trois groupes d'enfants :

1° Nouveau-nés d'aspect normal, se développant normalement (groupe de beaucoup le plus nombreux) ;

2° Nouveau-nés ne se développant normalement qu'après une phase d'hypotrophie qui peut durer jusqu'au dix-huitième mois environ ;

3° Nouveau-nés qui, dès les premiers jours de la vie, commencent à péricliter et s'éteignent lentement,

(4) ACHARD, SERGENT, *Académie de médecine*, 19 avril et 3 mai 1927

(5) NÉLIS, *Soc. biologie*, 9 juillet 1927. — NOSTA, *Soc. biologie*, 5 mars 1927. — M. LELONG, Thèse 1924-25. — ARLOING et DUFOURT, *Soc. biologie*, 4 déc. 1926 (*Presse médicale*, 5 janvier 1927). — P. GIRAUD, Les données actuelles sur l'hérédité tuberculeuse (*Marseille médical*, 25 fév. 1927). — COUVELAIRE, *Presse médicale*, 19 février 1927. — CALMETTE, VALTIS et LACOMME, *Presse médicale*, 10 novembre 1926. — LÉON BERNARD et NÉLIS, *Presse médicale*, 8 juin 1928. — SAINT-GIRONS, Virus tuberculeux filtrant et hérédité tuberculeuse (*Le Nourrisson*, septembre 1927). — RIBADEAU-DUMAS, L'infection tuberculeuse transplacentaire (*Revue française de pédiatrie*, juillet 1927, p. 370-392).

souvent avant la fin du premier mois, sans grandes réactions symptomatiques, sans troubles digestifs, présentant seulement un « syndrome de dénutrition progressive » (Couvelaire).

Arloing et Dufourt n'hésitent pas à expliquer ces faits par le passage transplacentaire de l'ultra-virus, supposé de virulence variable selon les cas. Ils classent en trois groupes homologues des précédents, les résultats obtenus chez le cobaye nouveau-né inoculé avec le virus filtrant :

1° Certains cobayes n'accusent aucun trouble apparent et se développent normalement.

2° D'autres ont un retard transitoire dans leur croissance pondérale ; ils peuvent d'une manière passagère réagir à la tuberculine ; puis ils parviennent à l'âge adulte, avec un poids normal. A l'autopsie, ils ne se distinguent en rien des cobayes témoins non infectés ; on ne trouve aucune lésion macroscopique, ni microscopique, ni bacilles dans les ganglions ;

3° D'autres se cachectisent et meurent en un à deux mois, sans lésions tuberculeuses, mais avec des bacilles acido-résistants dans leurs ganglions.

Ribadeau-Dumas semble accepter les conclusions d'Arloing et Dufourt, et insiste surtout sur la fragilité des nouveau-nés issus de mère tuberculeuse et sur les soins particulièrement minutieux qu'ils exigent.

En réalité, comme le montre M. Couvelaire, la mortalité qu'on cherche ainsi à expliquer est très faible. S'il est vrai que la mortalité des enfants issus de mère tuberculeuse et séparés dès la naissance était dans une première série de faits publiés par lui en 1923 de 33 p. 100 (19 morts sur 57 enfants), elle s'est abaissée progressivement. Elle n'est plus maintenant que de 7 p. 100 (8 morts sur 111 enfants). Un certain nombre des nouveau-nés décédés ont été étudiés par MM. Calmette, Valtis et Lacomme. En aucun cas, ils n'ont constaté à l'autopsie de lésions tuberculeuses ; dans 3 cas, ils ont trouvé des bacilles acido-résistants en petit nombre dans les ganglions du fœtus (mères atteintes de syndromes granuliques) ; dans 7 autres cas, cette recherche effectuée dans les ganglions du fœtus fut négative, mais l'inoculation de ces ganglions au cobaye, sans tuberculiser ce dernier, permit de mettre en évidence des bacilles acido-résistants dans les ganglions de l'animal.

Ces constatations bactériologiques ne doivent cependant pas faire oublier, comme y insiste M. Couvelaire, que cette mortalité est maintenant véritablement minime, et qu'elle a diminué parallèlement à l'amélioration des techniques et des conditions d'élevage (lait de femme, isolement, personnel plus nombreux), ce qui confirme ce que l'un de nous avait avancé dans sa thèse.

Avec M. Léon Bernard, on doit même se demander si la présence de ces germes implique nécessairement qu'ils soient responsables de la mort, puisque, d'une part, ils ne provoquent pas de lésions, et d'autre part n'existent qu'en très petit nombre. Rien, jusqu'à présent, ne vient interdire de considérer comme de simples porteurs de germes les sujets dans les ganglions desquels on les trouve.

L'obscurité qui règne sur le pouvoir pathogène des formes filtrantes est bien faite pour autoriser les hypothèses les plus variées et encourager les chercheurs, puisque, si ce pouvoir existe, nous ignorons sous quelles formes. Avec plusieurs auteurs, on peut ainsi se demander si l'ultra-virus n'explique pas pourquoi le bacille tuberculeux est introuvable dans certains faits de tuberculose aiguë (Paisseau et Mlle Boegner, Chevallier) (1). Paisseau et Vialard ont rapporté l'observation d'une malade atteinte de purpura rhumatoïde survenu au cours d'une broncho-pneumonie avec abcès miliaires. Les inoculations pratiquées avec les lésions pulmonaires et la sérosité d'une articulation atteinte d'arthrite ont provoqué chez le cobaye l'apparition, dans les ganglions inguinaux et trachéo-bronchiques, de nombreux bacilles acido-résistants, sans lésions ganglionnaires. Ces bacilles n'ont pas tuberculisé le cobaye auxquels ils ont été réinoculés. Ces caractères permettent — à la filtration près — de les identifier avec l'ultra-virus tuberculeux de Calmette et Valtis. Ces auteurs se demandent si ces germes ne peuvent pas être tenus pour responsables des phénomènes pathologiques observés chez le malade, et d'une façon générale, s'il ne faut pas soupçonner leur rôle dans les cas de tuberculose inflammatoire. Ils pensent cependant que, dans l'état actuel de nos connaissances, on ne peut répondre formellement à cette question.

Les réactions tuberculiniques. — Le professeur Carnot, avec H. Bénard, Biancani et Azerad, a montré que les *rayons ultra-violets* exercent localement une action empêchante sur le développement des réactions cutanées à la tuberculine. Cette action inhibitrice n'est pas due à une destruction de la tuberculine, car cette substance reste active après une irradiation prolongée. On doit invoquer des modifications dans les aptitudes réactionnelles du territoire cutané soumis aux rayons, car l'action empêchante se manifeste même lorsque l'irradiation est antérieure à l'insertion de la tuberculine (2).

Marcelle Talon, Valtis et L.-R. Talon ont de même constaté que l'*irradiation solaire* négativait ou atténuait la cuti-réaction, d'où la conclusion pratique importante, qu'*il ne faut pas pratiquer cette réaction sur les régions cutanées exposées au soleil.*

Woringer et Adnot ont fait les mêmes constatations.

Tuberculose expérimentale et immunité. — Le hasard de l'intrication de deux expériences sur

(1) PAISSEAU et Mlle BOEGNER, *Soc. méd.*, 1er avril 1927. Discussion : SERGENT, BEZANÇON, CHEVALLIER, PAGNIEZ, RENAUD. — CHEVALLIER, *Soc. méd.*, 8 avril 1927. — PAISSEAU et VIALARD, *Soc. méd. hôp.* 4 novembre 1927.

(2) CARNOT, etc., *Société de biologie*, 2 avril 1927. — MARCELLE TALON, etc., *Soc. biologie* 30 juillet 1927. — WORINGER et ADNOT, *Revue franç. pédiatrie*, mai 1927, p. 204.

les mêmes animaux a permis à J. Auclair (1) d'observer un curieux cas d'*immunité antituberculeuse acquise chez le cobaye*. Deux cobayes inoculés avec une émulsion de bacilles tuberculeux humains virulents dans un extrait de pancréas de poule n'ont fait aucune lésion tuberculeuse au point d'inoculation, mais seulement une réaction locale passagère et curable. Dix mois après, ces deux cobayes, encore vivants et d'apparence normale, furent réinoculés avec une dose forte de bacilles humains virulents. A cette occasion, ils ne présentèrent qu'une lésion locale minime, une très petite nodosité sans adénite correspondante et qui rétrocéda en quelques semaines, les deux cobayes gardant un excellent état général. A propos de cette expérience, l'auteur développe des considérations suggestives sur le rôle du pancréas dans l'immunité des oiseaux à la tuberculose et sur la possibilité de vacciner dans ces conditions le cobaye ou l'homme contre la tuberculose humaine.

M. Nosta (1) a constaté que, lorsqu'on détermine chez le cobaye une infection tuberculeuse à évolution très lente et que l'on pratique à des intervalles variables des réinfections, même avec de fortes doses, il peut exister un degré très marqué d'immunité avant que l'hypersensibilité soit assez intense pour se traduire lors de l'inoculation massive d'épreuve par des phénomènes d'intoxication générale ou un processus nécrotique local. Ainsi, dans l'allergie tuberculeuse du cobaye on pourrait dans une certaine mesure dissocier le facteur immunité du facteur sensibilité.

Étude clinique.

Étiologie. — R. Kochmann (2) rapporte un cas véritablement unique de *tuberculose congénitale* cliniquement avérée et *non mortelle*. La mère était une femme atteinte de tuberculose pulmonaire et laryngée, qui mourut dix-huit jours après avoir mis au monde un enfant apparemment sain. Vingt-six jours après sa naissance, l'enfant, qui, après la section du cordon, n'avait eu aucune espèce de contact avec la mère, réagissait positivement à la tuberculine. A son cent sixième jour, il était porteur d'un foyer pulmonaire décelable à la radiographie. D'ailleurs tout symptôme clinique de tuberculose manquait, abstraction faite d'une toux et d'une fébricule de deux jours. Au cent vingt-huitième jour (date de la publication) l'enfant se portait bien.

L'âge auquel se fait la primo-infection varie selon les milieux.

La théorie de l'infection tuberculeuse remontant à l'enfance est surtout valable pour les habitants des villes. En réalité, dans les campagnes françaises, la contamination de l'individu par la vie sociale se fait beaucoup plus tardivement. Phelébon (3), observant en pleine campagne tourangelle (à Montrichard), sur 3 182 sujets d'âges variés, ne constata à dix-huit ans que 24,63 p. 100 de cuti-réactions positives. C'est seulement au-dessus de cet âge que la proportion commence à s'élever : 42 p. 100 à vingt ans, 52 p. 100 à vingt et un ans, pour atteindre un maximum de 61 p. 100 à vingt-cinq ans. Du point de vue pratique, il faut retenir de cette très intéressante statistique, que la primo-infection tuberculeuse tardive est une éventualité suffisamment fréquente pour devoir être sérieusement envisagée chez l'adolescent et le jeune adulte campagnards. C'est un tel cas de primo-infection tardive, à type ganglionnaire, qu'ont publié récemment Léon Bernard, Salomon et Marcel Lelong (4).

Il est classique d'admettre avec Parrot, Kuss, que chez le nourrisson, la première lésion tuberculeuse siège dans le poumon (chancre d'inoculation, lésion primitive), et que secondairement lui fait suite une adénopathie médiastine, souvent hors de proportion par son volume avec la taille de la lésion alvéolaire. Cette chronologie répond à la *loi de Parrot*. Jousset cependant s'insurge contre cette loi : pour lui, l'adénopathie médiastine, quelles que soient d'ailleurs les voies de pénétration du bacille, digestive ou aérienne, serait la lésion véritablement initiale ; la lésion alvéolaire serait contingente et terminale, lésion de sortie et non d'entrée. Il appuie cette opinion sur de nombreux arguments tirés de l'expérimentation sur le cobaye, de l'observation vétérinaire, et de l'observation humaine (radiologie, anatomie pathologique) (5).

Si la tendance actuelle est d'expliquer l'éclosion de la tuberculose de l'adulte le plus souvent par une réinfection endogène, il ne faut pas nier le rôle dans certains cas de la *réinfection exogène*. Pissavy (6) a apporté une statistique d'où il résulte que dans les services de tuberculeux on observe, parmi les étudiants et les infirmières, plus de cas d'éclosion de tuberculose que dans le même personnel des services de non tuberculeux. Rist, qui fait depuis plusieurs années une enquête du même ordre sur les agents de l'Assistance publique, est dans une certaine mesure du même avis. Dans son propre service de tuberculeux, il n'y a qu'un très petit nombre d'infirmières qui soient devenues tuberculeuses ; mais il est frappant de relever que celles qui le sont devenues appartiennent à deux catégories : le personnel du laboratoire manipulant les crachats dans de mauvaises conditions, et le personnel du guichet de réception des malades.

Tuberculose du nourrisson et de l'enfant. — Signalons l'importante thèse de Mlle E. Odier sur

(1) JULES AUCLAIR, *Revue médicale*, 19 mars 1927. — NOSTA, *Soc. de biologie*, 19 mars 1927.

(2) KOCHMANN, Ueber kongenitaler Tuberkulose (*Zeitsch. f. Tuberkulose* t. XLIX, f. 2, 1926, p. 141).

(3) PHELÉBON, *Presse médicale*, 17 septembre 1927, p. 1131.

(4) LÉON BERNARD, SALOMON et M. LELONG, Un cas de tuberculose de l'adulte à forme ganglionnaire (*Annales de médecine*, octobre 1927, p. 249).

(5) JOUSSET, *Presse médicale*, 22 juin 1927.

(6) PISSAVY, *Société méd. hôp. Paris*, 8 avril 1927. Discussion : RIST.

les *formes curables de la tuberculose du nourrisson.* La vieille opinion classique qui considérait comme fatal le diagnostic de tuberculose chez un nourrisson est maintenant périmée : dans certaines conditions, et moins rarement qu'on ne le croit, la tuberculose du nourrisson peut guérir. L'auteur trace le tableau clinique des deux principaux types de ces formes curables : la forme floride, véritable forme curable d'emblée, et la forme évolutive curable ; elle précise les rapports de ce dernier type avec la spléno-pneumonie des auteurs français, l'infiltration épituberculeuse des auteurs allemands. Enfin, elle montre que dans la pratique on peut discriminer les cas mortels des cas curables, car chez le nourrisson la tuberculose obéit à des facteurs rationnels qui sont les modalités de la contagion (lois de Léon Bernard et Debré). L'observation de 300 nourrissons faite au placement familial des Tout-Petits a prouvé à l'auteur la très grande valeur de ces lois.

Armand-Delille, Vibert et Pannier rapportent également des faits d'évolution favorable dans la tuberculose pulmonaire de la première -enfance.

Armand-Delille et Vibert (1) montrent que chez le petit enfant qui ne crache pas, il est relativement facile et fréquent de pouvoir faire la *preuve bactériologique* de la tuberculose pulmonaire par l'examen du contenu gastrique prélevé par tubage. Dans une première série de 62 examens, par le seul examen direct, ils n'obtinrent que 6 résultats positifs. Dans une deuxième série de 110 examens, grâce à l'homogénéisation, ils eurent 34 résultats positifs. Grâce à l'homogénéisation, le pourcentage des résultats positifs a donc passé de 10,71 p. 100 à 30,90 p. 100 : c'est dire tout l'intérêt que présente une telle méthode, particulièrement dans les cas où les signes cliniques et même radiologiques sont d'interprétation discutable. Cette méthode leur paraît préférable à la recherche de bacilles dans les selles (méthode de Sergent et ses collaborateurs), dans le liquide duodénal, ou simplement dans le mucus pharyngé. Ces faits sont confirmés par André Bergeron et Bourgarel (2), qui insistent sur la nécessité et la possibilité de faire la preuve bactériologique de la tuberculose chez l'enfant, quand les images radiologiques de leurs hiles pulmonaires sont vraiment anormales.

Tuberculose des Arabes. — Les formes cliniques de la tuberculose pulmonaire des Arabes sont assez spéciales, car, dans la majorité des cas, l'Arabe vit dans les douars, loin des populations européennes, et est contaminé à un âge avancé. Elles ont été bien étudiées par M. Georges Ryckebusch (3). Ce sont surtout des formes ganglio-pulmonaires, avec prédominance des lésions ganglionnaires, médiastinales et intrapulmonaires, bilatérales et rapidement évolutives. Quelquefois cependant, chez certains sujets à tendances fibrosantes, le processus tuberculeux reste cantonné aux tuniques bronchiques et au parenchyme immédiatement avoisinant, causant des ulcérations torpides avec réactions fibreuses adjacentes, d'où la bronchite chronique tuberculeuse stationnaire des vieux tirailleurs. Ce sont ensuite les formes pneumoniques et granuliques. Souvent il y a intrication de différents processus réactionnels : ganglionnaires, pulmonaires, séreux. Dans son ensemble, la tuberculose des Arabes est plutôt un type de transition entre la tuberculose des noirs et celle de l'Européen.

Granulies froides. — Les granulies chroniques ont été bien étudiées ici même par Giraud, et déjà les problèmes qu'elles posent ont été évoqués.

Dans un mémoire extrêmement intéressant, MM. Rist, Rolland, Jacob et Hautefeuille (4) développent leur conception de la granulie froide chronique à propos de belles observations personnelles et discutent les idées récemment exposées par MM. Letulle et Bezançon.

Pour MM. Letulle et Bezançon (5), il faut distinguer d'une manière absolue et opposer à tous points de vue la granulation miliaire de Bayle et le tubercule miliaire de Laennec. La granulation miliaire de Bayle est un petit grain gris transparent, incolore, de volume uniforme ; histologiquement, c'est une lésion nodulaire, résultant de la coalescence d'un certain nombre de follicules giganto-cellulaires; c'est de plus une lésion du tissu conjonctif, une lésion interstitielle ; pathogéniquement enfin, c'est une lésion par voie sanguine, hématogène. Le tubercule miliaire. au contraire, s'en distingue déjà macroscopiquement par un volume inégal, une transparence moindre, plutôt jaunâtre que diaphane ; histologiquement, c'est une lésion inflammatoire, non folliculaire, un minime foyer de broncho-pneumonie, une lésion de l'alvéole et non de la trame conjonctivo-interstitielle ; pathogéniquement enfin, elle serait d'origine aérienne.

Au nom de Laennec et de la doctrine uniciste, Rist s'élève contre ce néo-dualisme ; il montre que sur un même poumon, les deux types de lésions co-existent souvent ; qu'ils ont des formes de passage, si bien qu'il est souvent impossible de prévoir à l'œil nu si la structure histologique sera celle de la granulation ou du tubercule miliaire. Les barrières qu'on a voulu établir entre la granulation et les tubercules sont artificielles. Il y a ordinairement fusion intime entre les deux types de lésions : il existe des granulations alvéolaires purement pneumoniques, sans follicules, et d'autre part, des granulations alvéolaires fibro-conjonctives et folliculaires ; enfin les lésions gra-

(1) ELISABETH ODIER, Thèse de Paris, 1927 (Arnette, édit.). — ARMAND-DELILLE, etc., *Rev. franç. pédiatrie*, janvier 1927, p. 1. — ARMAND-DELILLE et VIBERT, *Presse médicale*, 30 mars 21927.

(2) BERGERON et BOURGAREL, *Presse médicale*, 31 avril 1927.

(3) G. RYCKEBUSCH, *Revue de la tub.*, août 1927, p. 530-573.

(4) RIST, etc., Étude anatomo-clinique de la tuberculose miliaire (*Revue de la tuberculose*, octobre 1927, p. 625-667). — GIRAUD, Granulies chroniques (*Paris médical*, 30 avril 1927).

(5) LETULLE, La tuberculose pleuro-pulmonaire (*Revue de la tuberculose*, 1927, n° 1, p. 5-113).

nuliques « interstitielles » les plus typiques peuvent n'être que des lésions alvéolaires remaniées. La granulie n'a donc pas de base anatomique spéciale. De même, elle n'a ni pathogénie spéciale, ni clinique spéciale, puisqu'on sait maintenant qu'elle n'est pas toujours une affection aiguë, qu'il y a des granulies froides et même curables. Pour Rist, le mot de « granulie » ne caractérise pas une maladie et « n'a pas sa place dans une classification nosologique rationnelle ».

La localisation péri-hilaire de la tuberculose pulmonaire chronique. — Parmi les variétés topographiques de tuberculose, il faut, avec Léon Bernard, Marcel Lelong et Mlle Renard (1), réserver une place à part à la localisation péri-hilaire. L'autonomie de cette forme est fondée surtout sur la radiologie ; les auteurs décrivent et classent les images radiologiques qui l'expriment. Dans ces cas, les signes stéthacoustiques sont souvent négatifs. L'extension des lésions se fait en tache d'huile, selon une marche centrifuge du hile vers la périphérie. Du point de vue évolutif, cette localisation correspond aux faits les plus variés, soit qu'elle traduise une forme particulièrement intoxicante et rapide (tuberculose juvénile), soit qu'elle soit le fait de lésions fibreuses, peu actives, représentant une étape de guérison.

Dans un autre mémoire, les mêmes auteurs insistent sur le début fréquemment non apical de la tuberculose de l'adulte ; l'étude des clichés en série montre que c'est dans la région intercléido-hilaire, entre la partie supérieure du hile et l'ombre de la clavicule qu'apparaissent généralement les premières lésions évolutives. Ils classent les principaux types d'images radiologiques (lésions péri-hilaires, lobites, scissurites) et tentent de les intégrer dans une conception générale de la tuberculose pulmonaire chronique.

Les colites acides chez les tuberculeux pulmonaires. — Elles viennent d'être bien étudiées par Courcoux et Godel (2). Chez les tuberculeux, ces colites sont très polymorphes ; elles ont des aspects frustes ou larvés, particulièrement difficiles à reconnaître. Dans leurs formes frustes, elles se traduisent par une douleur en barre, relevant d'un spasme du côlon transverse, survenant cinq à sept heures après les repas, dans la deuxième moitié de la nuit ; la belladone en vient aisément à bout, ainsi que les alcalins associés à la magnésie. Parmi les formes larvées, celle qui emprunte le masque d'une dyspepsie sensitivo-motrice est la plus fréquente.

Les formes franches constituent de véritables complications de la tuberculose pulmonaire. Elles s'expriment cliniquement par la douleur colique, localisée surtout à droite, propagée le long du cadre colique, à horaire tardif, le météorisme colique, les modifications des selles, à flore iodophile riche, acides au tournesol, et contenant une quantité anormale d'acides de fermentation. La colite peut précéder l'extériorisation clinique du foyer pulmonaire, coïncider avec le début clinique pulmonaire ou le suivre de plus ou moins loin. Troubles digestifs et signes pulmonaires retentissent les uns sur les autres. D'où la nécessité de traiter convenablement ces désordres digestifs ; les auteurs donnent à ce sujet les renseignements thérapeutiques les plus précis, diététiques et médicamenteux.

La tuberculose des ganglions mésentériques. — Klein (3) isole un syndrome abdominal très rare avant la guerre, plus fréquent maintenant et qui résulte de la *tuberculose autonome des ganglions lymphatiques abdominaux*. Les malades se plaignent de douleurs abdominales à la palpation, de vomissements, sans fièvre, sans diarrhée ; à la palpation, on trouve une tuméfaction des ganglions addominaux, surtout de la région appendiculaire et des régions latéro-vertébrales. Le diagnostic, quand on ne peut percevoir la tumeur, est difficile ; on pense à tort à un ulcus gastrique ou duodénal, à une colite, à une lithiase biliaire. La constatation d'une tumeur ganglionnaire le rend plus aisé ; mais il faut encore éliminer la lymphadénie leucémique ou aleucémique, le lympho-sarcome. L'auteur a observé ce syndrome une centaine de fois, tant sur des enfants que des adultes ; il croit qu'il résulte d'une contamination alimentaire. Comme traitement, il conseille la radiothérapie et les ultra-violets.

L'*hémorragie intestinale solitaire* est un symptôme dont l'importance, selon Bonafé et Rougy (d'Hauteville) (4), mérite d'être mise en lumière. Chez les tuberculeux pulmonaires, une hémorragie intestinale, parfois dramatique, peut être le signe d'une localisation intestinale ulcéreuse jusque-là latente, véritable hémoptysie intestinale. C'est un symptôme qui doit conduire à une exploration minutieuse, clinique et radiologique du tractus digestif, et peut même indiquer une laparotomie exploratrice.

La séméiologie des cavernes pulmonaires tuberculeuses. — Les travaux modernes, par la confrontation des signes radiologiques et de signes stéthacoustiques, ont bien mis en évidence l'extrême fréquence et l'extrême précocité des processus ulcéreux au cours de la tuberculose pulmonaire chronique, le grand nombre des cavernes impossibles à diagnostiquer par la seule clinique et l'importance capitale de la radiologie dans leur dépistage.

A Giraud (5) est d'avis cependant que l'on a exagéré la fréquence des cavernes muettes et que beaucoup d'entre elles seraient « parlantes » si l'on savait judicieusement interpréter les signes stéthacoustiques. Quels sont donc, parmi les signes d'auscultation, ceux qui traduisent le plus fidèle-

(1) Léon Bernard, Marcel Lelong et Mlle Renard, *Annales de médecine*, mai 1927, p. 353 et 366.

(2) Courcoux et Godel, *Presse médicale*, 9 avril 1927.

(3) Stanislas Klein, *Revue de la tuberculose*, juin 1927, p. 340.

(4) Bonafé et Rougy, *Presse médicale*, 4 juin 1927.

(5) A. Giraud, *Revue de la tuberculose*, juin 1927, p. 305.

ment le processus ulcéreux? S'il est exceptionnel d'observer la triade décrite par Laennec : souffle, gargouillement, pectoriloquie, les cavernes présentent cependant, dans la majorité des cas, une sémiologie caractéristique dont l'élément essentiel est le râle consonant (râle éclatant, râle ulcéreux). Il est exceptionnel que ce râle ne coïncide pas avec la présence d'une caverne (pneumothorax enkysté, dilatation bronchique, déviation trachéale) : ces causes d'erreur sont très rares.

D'ailleurs l'examen radiologique lui-même peut être trompeur. La constatation de la bronche de drainage, l'aplatissement du pôle inférieur de l'image annulaire, quand ils sont perceptibles, sont des signes permettant d'éviter une erreur. On connaît bien les fausses images cavitaires : entrecroisement des ombres broncho-vasculaires, taches foncées délimitant par leur confluence des plages circulaires de transparence normale, pneumothorax enkysté, épaississements pleuraux, ossification de cartilages costaux, dilatation bronchique. Ces causes d'erreur doivent être évitées, si on utilise un bon cliché et si on fait une radioscopie dans plusieurs incidences.

Si l'on tient compte de ces faits, on est amené à conclure que la guérison d'une caverne par effacement radiologique est une éventualité rarissime, une simple curiosité ; pour A. Giraud, en dépit d'exceptions indiscutables, le principe qu'une lésion destructive abandonnée à elle-même ne guérit pas demeure vrai.

L'effacement des images radiologiques pathologiques du poumon. — Il n'est pas douteux cependant que la prise de clichés en série peut montrer des nettoyages radiologiques importants et spontanés, et même des effacements de cavernes. A. Courcoux et Gilson, puis le professeur Sergent, ont présenté à la Société d'études scientifiques une belle collection de films attestant la réalité de pareilles régressions.

Il est difficile de fixer le substratum anatomique de ces ombres régressives. Certaines ombres opaques, de teinte à peu près uniforme, semblent correspondre à la pneumonie tuberculeuse curable de Bezançon et Braun. Dans d'autres cas, on voit des sortes de tractus succéder à des plages d'ombres opaques : ce sont des processus cicatriciels par sclérose. Enfin des géodes creusées dans le parenchyme pulmonaire peuvent quelquefois disparaître complètement.

En matière de recherches thérapeutiques, et en particulier quand il s'agit de juger l'action éventuelle de la sanocrysine, il est capital de ne pas perdre de vue ces notions.

Examen bactériologique des crachats et tuberculose dite fermée. — Cette question déjà discutée à Strasbourg en 1923 a été reprise et définitivement mise au point par Cordier (de Lyon) (1). Par recherche du bacille, il faut entendre une véritable « offensive de recherches », méthodiquement conduite, depuis l'examen direct répété en séries jusqu'à l'homogénéisation et l'inoculation au cobaye ; en cas de carence de crachats, les mêmes examens doivent porter sur les selles ou sur le liquide gastrique retiré par tubage.

Ce postulat étant admis et son application nécessitant dans le temps un délai d'observation qui peut aller jusqu'à plusieurs mois, force est de constater que la présence de bacilles de Koch dans les crachats est la règle à peu près absolue au cours de toute tuberculose pulmonaire évolutive. Dans un tout petit nombre de cas cependant (1 à 2,5 p. 100), cet examen peut être négatif chez des tuberculeux certains : formes infantiles et juvéniles, granulies lentes, lésions post-pleurétiques basales, processus de base, broncho-alvéolites incipientes et surtout formes scléreuses à évolution torpide et à signes cliniques discrets ; cette absence de bacille n'est d'ailleurs que transitoire, et dès que l'évolution s'affirme, les bacilles apparaissent. Tout n'est qu'une question de technique et de persévérance dans le délai d'enquête. Du point de vue pratique, il faut retenir que si, après une offensive bacilloscopique méthodiquement conduite pendant un délai de six mois, une lésion ne fait pas sa preuve bacillaire, c'est qu'elle est ou tuberculeuse cicatrisée ou non tuberculeuse. La présence de bacilles de Koch dans les crachats n'est pas une preuve d'évolution ; l'intermittence de la constatation du bacille peut être considérée comme un indice d'amélioration ; le tarissement prolongé est peut-être le meilleur indice que la lésion est « guérie ». Le nombre des bacilles par champ, leur groupement en amas ou non, la densité d'émission ne peuvent renseigner sur le caractère évolutif des lésions ni sur le pronostic général ; de même la morphologie du bacille ne donne aucun renseignement utile.

En l'absence répétée d'expectoration bacillifère, le diagnostic de tuberculose ne doit être maintenu qu'avec réserve. A propos de cette règle de pratique, Genévrier et Descomps rappellent une fois de plus la fréquence des *faux tuberculeux* : en particulier, l'anévrysme de la crosse de l'aorte est une cause fréquente d'erreurs. Ces erreurs de diagnostic sont grosses de conséquences pour les familles qu'on disloque à tort et à qui on impose de lourdes dépenses injustifiées.

Le rétrécissement de la poitrine : fibrothorax. — Genévrier et Descomps (2) tentent une description d'un processus de guérison spontanée de la tuberculose pulmonaire, déjà vu par Laënnec, le rétrécissement de la poitrine, par sclérose rétractile intense et massive de la paroi thoracique et des viscères intrathoraciques. La forme du thorax, la cinématique respiratoire sont profondément troublées, comme l'attestent l'examen clinique, la thora-

(1) V. CORDIER, *Revue de la tuberculose*, avril 1927, rapport au Congrès de Lyon. — GENÉVRIER et DESCOMPS, *Presse médicale*, 6 avril 1927.

(2) GENÉVRIER et H. DESCOMPS, *Archives méd.-chir. de l'app. resp.*, t. I, n° 6, 1926.

cographie, la radioscopie ; la scoliose, les déviations œso-trachéales sont fréquentes ; la capacité de l'hémithorax est très rétrécie. Ces phénomènes surviennent tardivement, après une longue phase de tuberculose surtout fibreuse ; ils marquent une sorte de collapsus spontané, analogue à celui que provoquerait une thoracoplastie extrapleurale. La guérison ainsi obtenue reste aléatoire.

Étude du CO^2 alvéolaire dans la tuberculose pulmonaire. — On sait que le CO^2 alvéolaire renseigne sur le CO^2 du sang artériel. Pareille étude permet donc de savoir si le sang artériel qui sort du poumon a une teneur normale ou anormale en CO^2, et cela sans méthode sanglante telle que la ponction artérielle. Léon Bernard, Léon Binet et Olivier (1) insistent sur l'utilité de cette étude chez les tuberculeux. De l'examen de 50 malades, ils concluent : 1° lorsqu'il s'agit de lésions fibreuses du poumon, par suite d'un défaut de circulation de l'air dans les alvéoles, le CO^2 alvéolaire s'élève ; 2° dans les lésions caséeuses, destructrices, par suite de l'hyperventilation pulmonaire, le CO^2 alvéolaire baisse. L'abaissement du CO^2 alvéolaire chez les tuberculeux serait ainsi un indice de fâcheux pronostic.

La carotinémie des tuberculeux. — Pissavy et Monceaux (2) ont été amenés à constater qu'indépendamment de toute cholémie, le sérum des tuberculeux présente souvent une coloration jaune ambré ; en même temps la peau et les muqueuses sont jaunes. Cette pigmentation cutanée et cette coloration du sérum sont dues à l'existence dans le sérum d'un pigment spécial, le carotène, qui existe en grande abondance dans la carotte. Cette carotinémie n'est pas liée au régime alimentaire ; elle résulte d'un trouble du métabolisme et d'une insuffisance des oxydations. Ils pensent que l'hypocholestérinémie des tuberculeux s'explique au moins en partie par cette hypercarotinémie.

Thérapeutique.

Vaccination préventive. — L'an dernier, nous avons longuement exposé les bases scientifiques et expérimentales sur lesquelles était fondée la vaccino-prévention des nourrissons selon la méthode de Calmette et Guérin. Il faut maintenant avoir la patience de laisser s'écouler les nombreuses années nécessaires pour juger des qualités réelles de la méthode. Les raisonnements *a priori* sont sans valeur, telles les réserves faites par Selter (3) (de Bonn) au Congrès de la Société allemande de la tuberculose, qui affirmont par avance que « Calmette ne peut avoir obtenu l'immunité, même avec des bacilles vivants, parce que ses cultures ne sont pas assez virulentes ».

En réalité, il y a à résoudre avec méthode un double problème : celui de l'innocuité, puis celui de l'efficacité du vaccin B.C.G.

Sur le premier point, il semble qu'on puisse être assez formel : jusqu'à présent on n'a publié aucun cas probant témoignant de la nocivité du vaccin ingéré par le nouveau-né ; malgré les milliers de vaccinations pratiquées dans le monde entier, aucun cas de mort n'a pu être imputé en toute certitude au passif de la méthode ; la mortalité non tuberculeuse des vaccinés n'est pas plus élevée que la mortalité normale ; leur croissance et leur résistance aux maladies non tuberculeuses paraît normale. Telles sont les conclusions qui se dégagent des publications de Calmette (4) et des autres auteurs.

Reste le second point : peut-on affirmer l'efficacité du vaccin? Suffit-il à immuniser contre la contagion et autorise-t-il à laisser les nourrissons en contact avec leurs parents tuberculeux? Pour répondre à cette question, il faudrait des statistiques nombreuses d'enfants laissés en contact avec des malades à contagiosité continue et bactériologiquement vérifiée. Calmette admet que la mortalité par tuberculose est pour les enfants vaccinés depuis un à deux ans voisine de 1 p. 100, alors que chez les non-vaccinés, elle n'est pas inférieure à 26 p. 100.

Sayé, Domingo et Miralbell (de Barcelone) publient une étude expérimentale et clinique de la *vaccination antituberculeuse* de Calmette. Leurs résultats expérimentaux, obtenus sur le lapin, confirment en tous points ceux de Calmette. Leur étude clinique est basée sur 203 nourrissons vaccinés dans les premiers jours de la vie et suivis pendant un délai maximum de dix-huit mois. L'innocuité du B.C.G. leur a paru certaine : en particulier, ils ont vacciné 5 prématurés de 1 800 à 2 400 grammes, dont le développement ultérieur a été normal. La mortalité non tuberculeuse n'a pas été chez les vaccinés plus grande que normalement (5).

Les auteurs concluent en faveur de l'efficacité du vaccin. Parmi les enfants qui cohabitaient avec des tuberculeux, ils n'ont relevé qu'une mortalité sûrement tuberculeuse de 6,18 p. 100 ; ils admettent qu'elle ne peut être mise sur le compte d'une défaillance de la méthode, car, dans ces cas, le contact a dû être infectant avant que l'immunité vaccinale ait eu le temps de s'installer.

En Belgique, à l'Institut bactériologique de Liége, sous la direction de Malvoz, la vaccination antituberculeuse par le B.C.G. a donné des résultats entièrement superposables à ceux qui ont été obtenus en France. La statistique que publie Van Beneden donne parmi les vaccinés une mortalité non tuberculeuse de 9,7 p. 100, et une mortalité tuberculeuse de 0,9 p. 100. L'auteur explique cette dernière, non

(1) Léon Bernard, Binet et Olivier, *Soc. méd. Paris*, 6 mai 1927.

(2) Pissavy et Monceaux, *Presse médicale*, 1er octobre 1927.

(3) *Journées de la Société allemande de la tuberculose*, Dusseldorf, 28 et 29 mai 1926.

(4) Calmette, La vaccination préventive contre la tuberculose par le B.C.G., 1 vol., Masson édit., 1927.

(5) Sayé, Domingo, Miralbell, *Revue de la tuberculose*, octobre 1927, p. 668-695. — Malvoz et V. Beneden, *Annales Institut Pasteur*, mars 1927, p. 271. — Van Beneden, *Bruxelles médical*, 18 septembre 1927.

par le passage transplacentaire de l'ultra-virus, mais parce que les enfants ont été contaminés dès les premiers jours de la vie, avant obtention de l'état réfractaire. Il insiste, avec Calmette, sur la nécessité de séparer les nourrissons de tout contact tant que l'immunité n'est pas acquise. En Italie, en Roumanie, en Grèce, en Algérie, des résultats également très favorables ont été rapportés.

Chimiothérapie. — Il n'y a pas actuellement de chimiothérapie spécifique antituberculeuse : telle est la conclusion développée par Courcoux et Marcel Lelong (1) dans une revue d'ensemble des divers médicaments qui ont été préconisés. Toutefois, quelques auteurs semblent retenir une certaine action symptomatique de la sanocrysine : employée à petites doses, elle régulariserait la courbe thermique des tuberculeux fébricitants, assécherait les lésions. Ces résultats seraient dus à une modification des conditions générales du terrain. L'article du professeur Léon Bernard, publié dans ce même numéro, précise les résultats actuels de l'aurothérapie.

L'antigène méthylique. — Par contre, l'antigène méthylique de Nègre et Boquet est une des conquêtes thérapeutiques les plus nettes de ces dernières années. Nos lecteurs trouveront une excellente étude d'ensemble de l'antigénothérapie dans le livre récent et bien documenté de Nègre et Boquet que nous avons déjà signalé. Courcoux et Bidermann ont étudié les résultats de la méthode dans les tuberculoses externes (ganglionnaires, cutanées); ils précisent la voie d'administration, la fréquence des injections, les doses, la durée du traitement; ils décrivent des réactions locales, générales et focales qui peuvent survenir et analysent les résultats obtenus. C'est dans les adénites tuberculeuses que l'action de l'antigène est le plus remarquable (fonte de la péri-adénite, résolution, diminution de la suppuration, assèchement des fistules (Courcoux et Bidermann, Léon Bernard, Baron et Valtis). A condition de suivre une technique très prudente, il n'y a aucun risque à réactiver les foyers pulmonaires coexistants.

Pneumothorax artificiel. — Les *épanchements sanglants* au cours du pneumothorax artificiel sont de connaissance récente. Après l'observation publiée par Hinault, Léon Bernard, Baron et J. Valtis (2) en tracent une étude d'ensemble à propos de quatre faits personnels.

Il s'agit d'une complication extrêmement rare. Cliniquement, la symptomatologie est assez banale : toutefois les auteurs insistent sur l'importance majeure de la dyspnée qui, même quand l'épanchement n'est pas considérable, peut être impressionnante, et prendre une allure paroxystique. C'est le seul signe qui permette de soupçonner la nature hémorragique du liquide, que la ponction exploratrice vient établir. La pathogénie n'est pas univoque : selon les cas, il faut admettre soit la coïncidence d'une pleurésie hémorragique aiguë, soit des déchirures vasculaires résultant de la rupture d'adhérences et provoquant l'irruption de sang dans un épanchement séreux ou purulent préformé. La poussée liquidienne peut coïncider avec une reprise de l'activité des lésions pulmonaires sous-jacentes ou survenir indépendamment de toute poussée évolutive ou même à un moment où le malade peut être considéré comme guéri. Le pronostic de l'hémopneumothorax tuberculeux est en général bénin ; il a plutôt une action favorable sur les lésions sous-jacentes. Les épanchements doivent en principe être respectés ; la ponction n'est indiquée qu'en cas de nécessité absolue et le liquide retiré doit être aussi réduit que possible.

Une très intéressante et très complète étude est faite par L. Croizier (3) (de Saint-Étienne) de la *pathogénie des accidents nerveux du pneumothorax*. Ces accidents, décrits par les auteurs sous le nom de réflexes pleuraux, d'épilepsie ou d'éclampsie pleurale, sont de gravité extrême, et attribués en général à un réflexe pleural. Se basant sur des expériences personnelles sur le lapin, l'auteur s'insurge contre cette théorie classique. Pour lui, ces accidents ne surviennent que quand il y a blessure du poumon, et résulteraient d'une embolie gazeuse cérébrale.

Ameuille insiste sur les bons effets du *pneumothorax artificiel*, même en cas de *laryngite tuberculeuse* : dans nombre de cas celle-ci rétrocède à mesure que s'améliorent les lésions pulmonaires ; cette succession de faits impose à l'esprit la comparaison avec les lésions de cystite qui apparaissent au cours de la tuberculose rénale et qui disparaissent aussitôt que le rein tuberculeux a été enlevé. Chez l'enfant, Armand-Delille a constaté les mêmes résultats.

Signalons un plaidoyer de J. Stiassnie (4) sur la lenteur avec laquelle il convient de pratiquer les insufflations du pneumothorax et les dangers de la méthode rapide et des fortes pressions.

Oléothorax. — L'oléothorax est une méthode qui consiste dans l'injection à l'intérieur de la plèvre d'une quantité importante d'huile antiseptique, destinée à se substituer à un épanchement bacillaire ou à maintenir le collapsus pulmonaire sous-jacent. L'étude parue ici même par Bezançon, Braun et

(1) A. COURCOUX et MARCEL LELONG, *Journal médical français*, juin 1927. — GARIN, *Presse médicale*, 21 septembre 1927. — JAQUEROD, *Presse médicale*, 25 juin 1927. — NÈGRE et BOQUET, Antigénothérapie de la tuberculose, 1 vol. Masson, 1927. *Journal méd. français*, juin 1927. — COURCOUX et BIDERMANN, *Journal méd. français*, juin 1927. — LÉON BERNARD, BARON, VALTIS, *Presse médicale*, 25 juin 1927.

(2) V. HINAULT, Pleurésie hémorragique au cours d'un pneumothorax artificiel (*Presse médicale*, 2 avril 1927). — BERNARD, BARON, VALTIS, L'hémopneumothorax tuberculeux au cours de la collapsothérapie (*Revue de la tuberculose*, 1927, p. 465-476).

(3) CROIZIER, Pathogénie des accidents du pneumothorax (*Revue de la tuberculose*, août 1927, p. 477-529. — AMEUILLE et TARNEAUD, *Soc. méd. hôp. Paris*, 14 octobre 1927. — ARMAND-DELILLE, *Société méd.*, 13 mai 1927.

(4) STIASSNIE, *Revue médicale*, 2 juillet 1927.

Azoulay (1) en 1926 nous dispense de longs développements à son sujet. Nous tenons cependant à signaler à nos lecteurs une revue récente très complète faite par Bernou (2), l'inventeur de la méthode, et dans laquelle celui-ci analyse à fond les indications du procédé, les résultats et la technique.

Les méthodes chirurgicales. — Enfin les applications des *méthodes chirurgicales* au *traitement* de la tuberculose pulmonaire ont fait l'objet d'un rapport magistral de Bérard et Dumarest (3).

Ce rapport, véritablement magistral, fixe avec lucidité le bilan actuel de la chirurgie en phtisiothérapie ; il est basé sur la large expérience personnelle qu'ont acquise ces auteurs sur ces méthodes.

Le traitement le meilleur de la tuberculose pulmonaire est la collapsothérapie, surtout quand elle est pratiquée en milieu sanatorial. La méthode la plus simple de la réaliser est le pneumothorax artificiel. Que valent, dans ce but, la thoracoplastie et la phrénicectomie?

La **thoracoplastie** est une intervention maintenant codifiée et consacrée. Ses *indications* les meilleures paraissent les suivantes : lésions ulcéreuses de la base, de préférence au pneumothorax dans certains cas ; grosses lésions ulcéro-fibreuses, graves et inactives, cliniquement unilatérales, symphysées (d'où impossibilité du pneumothorax) et coïncidant avec une très bonne résistance générale et surtout cardiaque. Il faut qu'il y ait un effort naturel à la guérison par sclérose et organisation fibreuse rétractile. « La thoracoplastie n'est vraiment efficace que lorsqu'elle est l'auxiliaire d'une évolution curatrice spontanée déjà amorcée. » Les contre-indications sont : des lésions aiguës ou même subaiguës, fébriles ; une tuberculose grave de l'intestin ou du rein, l'albuminurie, le diabète, la laryngite tuberculeuse, et surtout l'insuffisance cardiaque. Il faut soigneusement éliminer les dyspnéiques cyanosés, les tachycardiques, les hypertendus. L'indication la meilleure est constituée par les cas de tuberculose unilatérale traitée par un pneumothorax et chez qui le pneumothorax, suivi d'abord de succès, a dû être abandonné par force à la suite d'un incident local (épanchement suivi de symphyse). Enfin, il faut citer les pleurésies interlobaires et les fistulisations pleuro-pulmonaires et pleuro-pariétales.

La *technique* la meilleure est indiscutablement l'opération en plusieurs temps avec anesthésie générale au chlorure d'éthyle, ou anesthésie régionale.

Les *résultats* des auteurs, basés sur une statistique de 91 cas, donnent 26 guérisons (malades ayant repris leur vie normale), 20 améliorations, 3 résultats incomplets. Les décès post-opératoires sont au nombre de 17 (soit 18 p. 100) ; les décès tardifs (imputables à la tuberculose) au nombre de 19 (20 p. 100).

La **phrénicectomie** peut être envisagée dans le traitement des lésions localisées du lobe inférieur, soit d'emblée, soit quand le pneumothorax ne paraît pas praticable. On peut la conseiller aussi comme adjuvant d'un pneumothorax partiel ou d'une thoracoplastie. Par l'ascension paralytique de l'hémidiaphragme correspondant, elle aboutit à un certain degré de collapsus du poumon. L'opération se fait aisément à l'anesthésie régionale. Les résultats de la phrénicectomie sont dans l'ensemble de qualité inférieure à ceux fournis par le pneumothorax ; les cas de guérison qu'elle peut donner comme opération autonome sont rares ; ses effets sont améliorés par son association avec un pneumothorax ou une thoracoplastie.

Cet excellent rapport montre bien les progrès réalisés dans la voie de la collapsothérapie chirurgicale ; il insiste en même temps sur la nécessité d'une intime collaboration médico-chirurgicale ; de plus, le milieu sanatorial est, pour ces méthodes spéciales, une condition importante de leur succès.

Toussaint (de Bruxelles) exécute la phrénicectomie soit simple, soit combinée à la résection du scalène, ou à une thoracectomie partielle ; il en a obtenu des résultats encourageants. Il pense que la phrénicectomie a des indications relativement larges et peut être efficace même quand les lésions ne siègent pas à la base. Burnand (4) avance une opinion analogue et a obtenu des améliorations nettes en cas de lésions apicales.

Quoi qu'il en soit, la phrénicectomie n'a pas toujours les résultats souhaités ; en particulier, l'ascension de l'hémidiaphragme n'a pas la valeur espérée. A. Bernou (5) montre l'importance de la tonicité de la sangle abdominale dans les résultats opératoires. Pour lui, l'effet de la phrénicectomie est incomplètement obtenu par le temps chirurgical de l'intervention. Ce n'est pas une méthode ambulatoire ; elle doit être complétée d'une cure de repos dans le décubitus dorsal ou latéral sur le côté traité. En position verticale, le port d'une ceinture abdominale est indispensable ; toute thérapeutique pouvant améliorer l'état général du malade — et par là son tonus abdominal — augmente la poussée viscérale abdominale et, par voie de conséquence, l'étendue du mouvement ascensionnel du diaphragme et la qualité du collapsus pulmonaire obtenu. Les échecs de la méthode ne résultent pas seulement de son emploi dans les lésions trop densifiées et incompressibles, mais de l'insuffisance chez certains malades de la poussée abdominale.

Le praticien trouvera tous les renseignements dont il a besoin concernant la collapsothérapie de la tuberculose (pneumothorax uni ou bilatéral, pneumothorax électif, oléothorax, traitements

(1) Bezançon, Braun et Azoulay, *Paris médical*, 20 janvier 1926.

(2) André Bernou, *Journal méd. français*, juin 1927.

(3) L. Bérard (de Lyon) et Dumarest (d'Hauteville), Rapport au Congrès de la tuberculose (*Revue de la tuberculose*, avril 1927). — Albert Bonniot, La thoracoplastie par tuberculose pulmonaire (*Archives méd.-chirurg. app. respiratoire*, t. II, n° 1, 1927).

(4) Burnand, Le sanatorium Fouad à Hélouan (*Soc. méd. hôp. Paris*, 29 avril 1927, p. 542).

(5) A. Bernou, *Presse médicale*, 26 janvier 1927.

chirurgicaux) dans l'excellent petit livre de Léon-Kindberg (1), dont nous ne pouvons que recommander la lecture.

LA RÉACTIVATION DES FOYERS TUBERCULEUX LATENTS

ET LA NOTION DE TUBERCULOSE ACTIVE ET NON ÉVOLUTIVE QUELQUES CONSTATATIONS CLINIQUES ET EXPÉRIMENTALES

PAR

Émile SERGENT, Henri DURAND et R. TURPIN

Il est généralement admis, actuellement, que la tuberculose de l'adulte, abstraction faite des races neuves, « indigènes », est le réveil d'une tuberculisation contractée pendant l'enfance. Si l'enfant survit, il conserve, de cette *primo-infection*, de cette inoculation, une sorte d'imprégnation définitive, faite à la fois d'une immunisation partielle et d'une sensibilisation relative, que nous exprimons sous la dénomination d'*état allergique* et qui se traduit par la persistance d'une tuberculino-réaction positive. Toutes les conditions physiologiques ou pathologiques qui rompent cet état d'équilibre instable entraînent la disparition de l'état allergique et l'apparition d'un *état d'anergie*, à la faveur duquel éclate une poussée d'évolution tuberculeuse, c'est-à-dire une *rechute* ; ainsi s'oppose à la tuberculose de primo-infection la *tuberculose de réinfection* ; ainsi s'explique la succession des *trêves* ou *accalmies* et des *rechutes* ou *réveils*, qui scandent l'évolution générale de la tuberculose.

Mais, quel est le mécanisme intime de ces réinfections? S'agit-il de réinoculation exogène, de contamination nouvelle, au sens vrai du mot, ou de réinoculation endogène, c'est-à-dire du réveil proprement dit de foyers tuberculeux anciens, depuis plus ou moins longtemps silencieux et en sommeil?

Les deux processus sont possibles, certes, et nous n'avons nullement la prétention de nier la possibilité des contaminations *massives* ou *additionnelles*, s'exerçant sur un organisme anciennement tuberculisé et en état allergique. Nous voulons simplement insister sur la fréquence, peut-être plus grande, des réinfections endogènes, en groupant quelques constatations cliniques et expérimentales, qui établissent la réactivation de *foyers tuberculeux latents*. Ces faits constituent de puissants arguments en faveur du *rôle du terrain* dans le processus de tuberculisation, rôle que l'un de nous n'a cessé de défendre depuis plus de quinze ans et que nous avons exposé dans notre rapport, au dernier *Congrès français de la tuberculose*, tenu à Lyon au mois d'avril dernier (2).

Cette réactivation de foyers tuberculeux latents comporte, *ipso facto*, l'idée de la persistance de virulence et d'activité de ces anciens foyers ; elle implique la survivance bacillaire au sein de foyers qui ne donnent aucun signe d'évolution. Et, ici, surgit la nécessité de faire une discrimination entre les deux termes : *tuberculose active* et *tuberculose évolutive*. L'un de nous, dès 1917 (3), s'est attaché à préciser les limites de cette discrimination : un foyer de tuberculose active est un foyer qui, tout en restant bacillifère, *est en sommeil*, c'est-à-dire ne donne aucun signe d'extension sur place, ni d'essaimage dans le voisinage ou à distance ; une tuberculose évolutive est une tuberculose *en réveil*, c'est-à-dire une tuberculose qui donne des signes généraux et locaux de réaction, d'extension et d'essaimage.

En d'autres termes, un foyer tuberculeux actif peut exister à l'*état latent*, tandis qu'une tuberculose évolutive se révèle par des *signes objectifs* plus ou moins apparents.

Les *causes*, les *circonstances occasionnelles* diverses qui provoquent le réveil et la reprise d'évolution des foyers tuberculeux latents agissent en rompant l'équilibre allergique ; elles sont *anergisantes* ; point n'est besoin, pour le déclenchement des conséquences de cette anergie, d'une nouvelle réinfection exogène ; l'organisme trouve en lui-même la source endogène de la réinfection : telle est la réactivation d'anciens foyers tuberculeux latents.

Cette conception, pour si théorique et doctrinale qu'elle puisse paraître, s'appuie sur des constatations cliniques et expérimentales qui sont indéniables et dont nous grouperons quelques exemples. Elle cadre avec les recherches et les idées de bon nombre d'auteurs et, particulièrement, de Ribadeau-Dumas, dont les travaux font autorité en la matière.

* * *

I. Constatations cliniques. — A titre d'exemples et de preuves, nous citerons les observations suivantes :

(1) LÉON-KINDBERG, Collapsothérapie de la tuberculose pulmonaire, 1 vol. Masson édit., Paris, 1927. — TOUSSAINT, *Bruxelles médical*, 1927, p. 1132-1137.

(2) EMILE SERGENT et R. TURPIN, Les facteurs de terrain, autres que l'allergie, dans l'infection tuberculeuse (*Revue de la tuberculose*, avril 1927).

(3) EMILE SERGENT, Études cliniques sur la tuberculose. Maloine, éditeur.

1° L'un de nous, dans sa monographie *Syphilis et Tuberculose* (1), rapporte trois observations, bien suggestives, de sujets soignés par lui, antérieurement, pour des manifestations incontestables de tuberculose pulmonaire et parvenus à l'état de guérison apparente, c'est-à-dire de tuberculose latente. Ces trois sujets contractèrent la syphilis ; au cours de la période toxi-infectieuse de leur syphilis débutante, facteur d'anergie, leurs anciennes lésions tuberculeuses se réveillèrent, et, avec ou sans hémoptysies, ils expectorèrent de *véritables pierres du poumon*, d'aspect mûriforme et de consistance friable ; ces concrétions furent broyées ; elles contenaient des bacilles de Koch facilement colorables et inoculables.

2° Lorsqu'on examine des *radiographies en séries* de sujets tuberculeux, il n'est pas exceptionnel de constater que des nodules très opaques, depuis longtemps figés, inertes, en sommeil, à contours nettement arrêtés, se détachent sur un champ parfaitement normal, s'entourent, à l'occasion d'une poussée évolutive, d'un halo piqueté, qui, peu à peu, s'accentue, en étendue et en opacité, au point d'effacer plus ou moins complètement le nodule primitif et, parfois même, de dessiner à sa place, ultérieurement, une image cavitaire. En même temps que se modifie ainsi l'image radiographique, les bacilles, qui depuis plus ou moins longtemps avaient disparu de l'expectoration, font leur réapparition. De ces foyers en réveil ne tardent pas à irradier des prolongements qui se répandent dans le champ radiographique et qui, vraisemblablement, correspondent à la propagation du processus de tuberculisation par les voies vasculaires, et peut-être surtout par les voies lymphatiques. C'est là une constatation radiologique sur laquelle l'un de nous insiste depuis longtemps dans son enseignement et qui correspond à la « tramite » invoquée par Bezançon. Ces nodules en réveil s'observent aussi bien en plein champ pulmonaire, où ils correspondent très probablement à des tubercules parenchymateux, que dans les régions hilaires, où ils correspondent sans doute à d'anciens foyers ganglionnaires, comme le pense Léon Bernard.

3° Les *autopsies* permettent de faire des constatations qui se superposent à ces constatations radiologiques. C'est ainsi qu'à l'autopsie de sujets qui ont succombé à une poussée aiguë ou subaiguë de tuberculose, on trouve presque toujours de vieux foyers tuberculeux. Comme exemple nous citerons l'observation d'un vieillard de soixante-dix ans, qui vint mourir, dans notre service, de méningite tuberculeuse et à l'autopsie duquel nous avons trouvé, dans l'un des sommets, sclérosé et comme ficelé, un gros tubercule calcifié et anthracosique, en même temps qu'une symphyse péricardique totale, très ancienne.

4° Chez certains malades, aux confins de la cachexie, on voit apparaître quelquefois, dans le creux sus-claviculaire ou dans la région axillaire, des *adénopathies*, qui augmentent assez rapidement de volume et de nombre et qui, tout d'abord, semblent confirmer un diagnostic présumé de cancer ou de leucémie. Or, une biopsie montre qu'il s'agit de ganglions tuberculeux infiltrés de matière caséeuse et dans lesquels on peut colorer aisément des bacilles de Koch.

Nous avons eu l'occasion de recueillir tout récemment deux observations de ce genre.

Dans un cas, il s'agissait d'un homme de cinquante-cinq ans, qui entra dans notre service dans un état d'anémie profonde, avec amaigrissement et asthénie. Les troubles dyspeptiques dont il se plaignait, l'image radiographique de l'estomac, la diminution considérable des globules rouges et le chiffre élevé des leucocytes concouraient à imposer le diagnostic de cancer de l'estomac, à forme de linite plastique. Trois mois environ après son entrée, et alors que l'état général avait fléchi progressivement, nous constatâmes l'apparition d'un ganglion sus-claviculaire (ganglion de Troisier) : peu à peu, plusieurs petits ganglions apparurent au voisinage du premier. Cette constatation apportait un argument de plus en faveur du diagnostic de cancer gastrique. Un ganglion fut enlevé : macroscopiquement, la coupe offrait un aspect typique d'adénite caséeuse ; l'examen histologique et bactériologique confirma la nature tuberculeuse. L'autopsie, qui put être faite quelque temps après, montra qu'il n'y avait pas de cancer gastrique ; en l'absence de toute constatation macroscopique évidente, nous nous sommes ralliés au diagnostic d'anémie pernicieuse cryptogénétique.

Dans l'autre cas, il s'agissait d'un homme de quarante-cinq ans, entré dans le service avec un ensemble de symptômes qui nous autorisèrent à poser le diagnostic de cancer nodulaire du foie, secondaire à un cancer gastrique. La maladie évolua rapidement : un ictère survint, en même temps qu'une chaîne de petits ganglions fit son apparition le long de la ligne axillaire droite. Un de ces ganglions fut enlevé et le résultat fut exactement le même que dans l'observation précédente ; là encore, il s'agissait d'adénite tuberculeuse. L'autopsie confirma le diagnostic de cancer secondaire du foie.

(1) ÉMILE SERGENT, Syphilis et tuberculose. Masson, éditeur, 1907.

Nous n'insisterons pas sur l'intérêt de ces observations, du point de vue de la valeur séméiologique de ces adénites et particulièrement du « ganglion de Troisier » ; elles s'ajoutent à celles qui ont été apportées par nombre d'autres auteurs, et notamment par Soupault et Marcel Labbé et par Faroy et Worms (1), pour montrer que le ganglion de Troisier ne comporte pas nécessairement la signification qu'on lui accorde communément. D'ailleurs, Troisier lui-même, dès 1888, déclarait « n'avoir jamais considéré le ganglion sus-claviculaire comme un signe pathognomonique de cancer ». L'un de nous a insisté sur la fréquence de l'adénite sus-claviculaire dans la pleurite apicale, et, tout récemment, le Dr René Langlois (2) s'est attaché à reprendre la vraie pensée de Troisier.

Nous retiendrons seulement ces observations du point de vue de l'argument qu'elles apportent à notre thèse, en mettant en évidence l'éclosion de tuberculoses évolutives à l'occasion d'états pathologiques anergisants : ici, l'anémie profonde ; là, le cancer. Ni l'un ni l'autre de nos deux malades n'avait eu, dans le passé, une affection tuberculeuse apparente ; l'un et l'autre, cependant, étaient porteurs de foyers tuberculeux latents, qu'un état cachectisant a révélés. Il n'est pas surprenant que des ganglions puissent capter, en quelque sorte, des bacilles de Koch, qui y restent inclus à l'état latent. Ne trouve-t-on pas des bacilles inactifs dans le système lymphatique des animaux réfractaires et des animaux vaccinés par le B.C.G. ? Ne trouve-t-on pas assez fréquemment des bacilles de Koch inclus dans les ganglions lympho-granulomateux, si bien qu'on a pu, à tort d'ailleurs, décrire une forme tuberculeuse de la lympho-granulomatose ? N'est-il pas fréquent de voir une adénopathie syphilitique secondaire devenir hybride et se transformer en syphilo-scrofule?

L'ensemble de ces données permet de comprendre l'apparition de ces adénites tuberculeuses à l'occasion de maladies anergisantes : ici, le foyer tuberculeux latent est ganglionnaire et la réactivation est déclenchée par l'état d'anergie à la faveur duquel les bacilles rentrent en activité évolutive.

***

II. Constatations expérimentales. — Cette conception de la réactivation de foyers tuberculeux latents, que l'un de nous défend depuis longtemps, nous a incités à rechercher systématiquement le pouvoir tuberculisant des vieux tubercules calcifiés, crétacés, anthracosiques, qu'on trouve communément aux autopsies et dont Brouardel a signalé la fréquence chez des sujets ayant succombé par mort violente ou accidentelle et transportés à la Morgue.

Dans son traité sur *l'Infection bacillaire et la tuberculose chez l'homme et les animaux* (3), le professeur Calmette rappelle avec quelle fréquence des ganglions lymphatiques, en apparence sains, prélevés à l'autopsie de sujets de tous âges décédés de maladies aiguës ou d'accidents, recèlent des bacilles tuberculeux vivants et virulents, qui ne peuvent être décelés que par l'inoculation à des animaux très sensibles, tel le cobaye. Les autopsies de sujets non tuberculeux avaient permis, dès 1890, à Loomis de dépister, dans ces conditions, 26,6 p. 100 de porteurs latents de bacilles et à Piccini, en 1892, 42 p. 100. Depuis lors, ce fait a été contrôlé, à l'étranger surtout, par de nombreux auteurs. Chez les jeunes enfants, l'étude des ganglions mésentériques a conduit Calmette, Guérin et Deléarde, dès 1906, et plus récemment Elisabeth Prosper (1924), à des conclusions analogues.

Il est incontestable que la démonstration est surtout valable dans les cas où ces vieux tubercules sont prélevés à l'autopsie de sujets ayant succombé à toute autre maladie que la tuberculose (aortite, mal de Bright, cirrhose, tabes, cancer), ou simplement à la vieillesse. Toutefois, nous avons pris soin, dans nos recherches personnelles, de recueillir également de vieux tubercules prélevés chez des sujets emportés par une tuberculose évolutive, aiguë ou chronique.

Les tubercules sont énucléés soigneusement, lavés ou cautérisés à leur périphérie ; la masse centrale est broyée et diluée ; des tubes de culture sont ensemencés et des cobayes inoculés. Quelles que soient les précautions prises, il est difficile, par suite du petit volume de bon nombre de ces tubercules, de réussir toujours la culture ou l'inoculation. Beaucoup de tubes sont envahis par des germes d'infection banale ; beaucoup de cobayes meurent, peu de jours après l'inoculation, d'infections accidentelles; d'autres restent indemnes, soit que le tubercule ne soit pas virulent, soit, bien plutôt, que la masse inoculée soit insuffisante. Mais, dans 18,7 p. 100 des cas, l'inoculation nous a donné un résultat positif.

(1) Soupault et Labbé, *Revue de médecine*, p. 162, 1900, et *Société médicale des hôpitaux*, juillet 1899. — Faroy et Worms, De la valeur réelle du ganglion de Troisier (*Progrès médical*, 27 juin 1925).

(2) René Langlois, A propos de la valeur diagnostique du ganglion de Troisier. Thèse Paris, Jouve et Cie éditeurs.

(3) Masson et Cie éditeurs, Paris (2e *édition*, p. 113).

***

Conclusions. — De l'ensemble de ces constatations cliniques et expérimentales nous croyons être autorisés à conclure que la réactivation de foyers tuberculeux latents, restés actifs et bacillifères mais ne donnant aucun signe d'évolution, apparaît comme une des notions qui éclairent le mieux la conception pathogénique que nous pouvons nous faire de l'évolution clinique générale de la tuberculose.

Cette notion justifie la discrimination entre la tuberculose active (ou latente) et la tuberculose évolutive (ou manifeste). Elle fournit un précieux argument à la doctrine que nous soutenons sur le rôle des facteurs de terrain dans le processss de tuberculisation.

L'AUROTHÉRAPIE DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

(Deuxième série de faits)

PAR

le Professeur Léon BERNARD

En mai 1926, dans un travail destiné à faire connaître les résultats de mes premiers essais sur la sanocrysine, je concluais ainsi :

1° Ce produit n'est pas un remède spécifique de la tuberculose pulmonaire ;

2° Certains cas permettent de lui attribuer une action efficace sur les lésions tuberculeuses pulmonaires.

Cette action se manifeste à la fois :

a. Par la modification des signes physiques, stéthacoustiques et radiologiques ;

b. Par l'arrêt de poussées évolutives avec guérison clinique apparente temporaire ou durable ;

c. Enfin les formes les plus accessibles à l'action du médicament sont les formes ulcéro-caséeuses à évolution aiguë ou subaiguë. Au contraire, les formes chroniques, plus ou moins anciennes, à évolution torpide, lui semblent indifférentes.

Et j'ajoutais que de tels résultats sont assez rares en thérapeutique antituberculeuse pour que nous soyons encouragés à poursuivre les recherches engagées. C'est ce que j'ai fait avec la collaboration dévouée et assidue de mon assistant, le Dr Ch. Mayer.

Mes conclusions avaient paru trop optimistes à quelques-uns de mes collègues. Nous venons aujourd'hui les confirmer dans leur ensemble, grâce aux observations nouvelles faites dans mon service.

Nous diviserons nos observations en deux groupes, suivant qu'il s'agit de cas chroniques, peu ou pas pyrétiques, à forme torpide, ou bien de formes aiguës ou subaiguës, ou du moins de formes en poussée évolutive aiguë. Comme je l'ai déjà dit, c'est ce dernier groupe qui nous a fourni le plus grand nombre de faits intéressants.

A l'heure actuelle, nous avons traité 70 sujets, tuberculeux pulmonaires en pleine poussée fébrile (1). Nous ne retenons ici que ceux où un temps d'observation préalable avait été suffisant, avant l'intervention thérapeutique, pour qu'on soit en droit d'attribuer à celle-ci les effets qui l'ont immédiatement suivie.

Chez 32 de ces malades, les effets se résument par une défervescence lente, aboutissant à la terminaison de la poussée.

Parmi les 38 malades non améliorés, 19 ont reçu un traitement suffisant ; les autres ont subi seulement quelques injections de sels d'or. Nous les retenons cependant dans notre calcul global.

Il s'agissait, pour ces derniers, de malades en évolution aiguë décédés après un petit nombre d'injections ou de malades ayant volontairement quitté l'hôpital avant la fin de leur traitement.

Étudions de plus près les cas favorables, à la faveur des 32 observations actuellement enregistrées par nous. Dans l'ensemble, ce résultat favorable se traduit par un arrêt de la poussée évolutive avec toutes les conséquences cliniques de cet arrêt : chute de la fièvre, reprise du poids et de l'état général, diminution des signes fonctionnels, amélioration légère des signes physiques. Mais là se limite pour nous l'action de la sanocrysine, et nous ne croyons pas que ce médicament conduise à lui seul à une guérison réelle, anatomique, de la tuberculose.

C'est ce que nous montrera l'étude plus détaillée de l'évolution des symptômes.

C'est l'examen de la *courbe de température* qui est le plus caractéristique. La coïncidence fréquente entre la mise en œuvre du traitement et l'amorce de la défervescence, ainsi que la continuation progressive de cette défervescence parallèle à la répétition des injections du médicament, sont les arguments les plus nets en faveur de son action.

Il ne paraît pas s'agir ici d'une action purement antithermique ni d'un phénomène de shock, car

(1) Dans ce chiffre sont comptés les cas rapportés dans ma première publication (*Presse médicale*, mai 1926) ainsi que dans la thèse de Ch. Mayer (Paris, 1927).

la défervescence est progressive et non brusque, et le plus souvent définitive ou tout au moins prolongée.

L'influence s'observe le plus fréquemment sur les températures de poussées évolutives, températures modérées allant de 38 à 39°. L'action est moins fréquente sur la fièvre élevée des tuberculoses aiguës ou sur la fièvre hectique des états cachectiques.

Le *poids*, au moins avec les doses fortes du médicament, reste le plus souvent stationnaire ou même diminue au début du traitement. Dans ces cas, la reprise de poids se dessine au cours du traitement et s'accentue après la fin des injections. L'augmentation immédiate s'observe au contraire fréquemment avec les faibles doses de médicament chez les malades apyrétiques.

Parmi les *signes fonctionnels*, parallèlement à la chute thermique, on observe, mais non constamment, une diminution de la toux et de l'expectoration ; la cessation complète en est exceptionnelle.

Quant aux *signes physiques*, deux éventualités peuvent se produire. Chez la majorité des malades fébriles, en même temps que la température tombe puis, se stabilise, on assiste à un assèchement des signes stéthacoustiques comparable à celui qu'on peut observer au cours spontané d'une poussée évolutive. Chez d'autres malades fébriles, au contraire, alors que la température a atteint la normale, les signes d'auscultation ne se modifient pas, et l'intensité du syndrome stéthacoustique contraste alors avec l'apyrexie obtenue et continue.

Enfin, en ce qui concerne le syndrome radiologique, les images restent, dans la majorité des cas, inchangées. Quelquefois, cependant, on constate des modifications assez nettes : disparition, ou tout au moins atténuation de certaines ombres et même de contours cavitaires ; ou bien les zones d'ombre sont estompées, comme « lavées », avec effacement des parties particulièrement opaques.

Ainsi donc, l'analyse des symptômes conduit, dans un nombre notable de cas, à constater, à la suite du traitement par le thiosulfate d'or et de sodium, un arrêt des poussées évolutives de la tuberculose pulmonaire ; même, dans quelques cas rares, on arrête des poussées pneumoniques caséeuses.

Cet arrêt est-il dû à l'action du médicament, ou ne répond-il qu'à une relation de coïncidence, comme on l'a objecté? Ne sommes-nous pas dupes des arrêts spontanés bien connus des poussées évolutives?

Lorsque l'on a assisté un certain nombre de fois à la simultanéité évidente de l'intervention thérapeutique et de la défervescence progressive, à cette sorte de résurrection des malades s'affranchissant enfin d'une longue période de fièvre rebelle à toute médication, on ne peut pas douter, en dépit des échecs constatés d'autres fois, du pouvoir du produit aurique.

Mais nous sommes allés plus loin, et nous avons voulu connaître, autrement que par des impressions, la fréquence, dans le même milieu hospitalier où nous avons poursuivi notre recherche sur le sel d'or, de ces fameux arrêts spontanés des poussées, dont on use si copieusement dans la discussion.

Je rappelle que notre série de 70 cas de poussées ou formes aiguës traitées nous a donné 32 défervescences, c'est-à-dire, ne voulant pas faire de pourcentage à partir de petits nombres, une proportion supérieure à 4 p. 10 d'arrêts d'évolution.

J'ai dépouillé avec mon collaborateur M. Ch. Mayer les dossiers de mon service de l'hôpital Laennec depuis 1911 jusqu'à 1925, à l'exclusion des années de guerre. Le nombre total de malades en évolution fébrile admis dans le service a été de 1 934. De ce chiffre, nous avons éliminé 393 cas concernant des malades restés moins d un mois dans le service. Sur les 1 541 malades restants, 808 sont décédés (plus de la moitié), 671 ont continué leur évolution fébrile sans tendance à la défervescence pendant tout leur séjour à l'hôpital. La durée moyenne de celui-ci a été de deux mois et demi. Enfin, 63 malades seulement ont fait une défervescence spontanée. Sur ces 63 malades, 17 n'auraient en aucun cas subi de traitement parce que leur défervescence s'est faite pendant les quinze premiers jours de leur séjour à l'hôpital, sous l'influence immédiate du seul repos. Comme nous n'entreprenons l'aurothérapie qu'après trois semaines au moins d'observation préalable, ces 17 malades auraient échappé à notre action, et il n'y aurait donc que 46 cas pour lesquels la chute thermique aurait été attribuée au traitement, s'il avait été mis en œuvre. Cependant, même en comptant le nombre total, 63, des défervescences spontanées chez ces malades, au nombre de 1 541, nous obtenons une proportion d'améliorations spontanées inférieure à 5 p. 100, taux vraiment infime au regard de la proportion des résultats favorables de l'aurothérapie.

Il faut noter que cette statistique s'applique exclusivement à mon service de l'hôpital Laennec : les conditions de recrutement des malades n'ont

pas varié depuis l'application du traitement ; les deux chiffres sont donc parfaitement comparables entre eux. Par contre, ils ne sauraient s'inscrire à l'encontre des données consignées dans les sanatoriums, où les conditions cliniques des malades autant que les conditions de leur cure sont entièrement différentes.

Mais ces chiffres mettent en pleine lumière l'action d'arrêt du thiosulfate d'or et de sodium sur les formes ou poussées évolutives de la tuberculose pulmonaire, action inconstante certes, mais ne pouvant être contestée au nom d'une soi-disant fréquence d'arrêts spontanés, dont notre enquête démontre, au contraire, la rareté dans nos conditions d'observation.

Si nous passons maintenant aux tuberculeux chroniques, torpides, apyrétiques, ici, notre expérience est moins étendue.

Nous avons cessé de traiter ces malades en raison du long séjour à l'hôpital nécessité par leur traitement, et du peu de résultats immédiats.

Cependant, certains faits observés nous font penser (indépendamment des résultats publiés par d'autres auteurs) que le médicament possède également une action chez ces malades. Certains, en effet, considérés comme non améliorés à leur sortie du service, revus plus tard, nous ont paru avoir modifié leurs lésions mieux qu'ils ne l'auraient fait par le traitement hygiéno-diététique (qu'ils avaient souvent suivi dans des conditions médiocres). En particulier, nous connaissons un malade, classé dans notre première publication comme aggravé par le traitement en raison d'accidents cutanés ; revu quelque temps plus tard, il était remarquablement amélioré, y compris ses signes stéthacoustiques et radiologiques. Nous avons rencontré d'autres faits analogues que nous ne faisons que signaler parce qu'il est difficile d'en juger dans un service hospitalier : mais ils mériteraient une étude plus complète, à laquelle pourront se livrer les médecins de sanatoriums.

Réactions médicamenteuses et contre-indications du traitement. — Les réactions provoquées ont contribué à arrêter les essais sur le médicament. Cependant, notre expérience, maintenant longue de deux ans, nous montre que ces inconvénients sont réduits au minimum, à condition d'observer les règles suivantes, très simples :

1° Ne pas instituer un traitement chez un malade en état de diarrhée ou d'albuminurie ;

2° Ne pas pratiquer une injection avant la disparition complète des réactions provoquées par l'injection précédente, et en diminuant la dose si la réaction a été trop violente.

3° Ne pas dépasser la dose de $0^{gr},50$ par semaine chez les malades apyrétiques : l'observation nous a montré, en effet, que la majorité des incidents graves provoqués par le médicament se sont produits chez des malades apyrétiques traités par de fortes doses. Au contraire, chez les malades fébriles, malgré un traitement le plus souvent intensif, les réactions observées ont toujours été de faible gravité.

En obéissant à ces règles, on met les malades à l'abri des surprises désagréables ou des accidents sérieux qui ont compromis la réputation du médicament, au début de son emploi.

Toutefois, on peut provoquer des réactions bénignes qu'il faut connaître :

a. Une réaction fébrile et fréquente, atteignant 39° et même 40° après l'injection, qui dure le plus souvent moins de vingt-quatre heures. En général, la réaction diminue d'intensité à mesure que les injections se répètent, et elle tend à disparaître à la fin du traitement. Elle s'accompagne souvent de nausées, même de vomissements et accessoirement de frissonnements et de céphalés. Quelquefois la réaction manque complètement.

b. L'albuminurie se produit à peine dans un dixième des cas et est réduite, en général, à l'état de simples traces. Nous devons signaler un cas unique d'albuminurie massive que nous n'avons pas pu voir évoluer, le malade étant mort quelques jours plus tard d'une perforation pulmonaire.

c. Les réactions cutanées sont d'une fréquence égale à celle de l'albuminurie ; elles commandent, comme celle-ci, l'interruption momentanée du traitement. Elles sont réduites le plus souvent à un léger érythème scarlatiniforme prurigineux qui disparaît en quelques jours. Quelquefois on note un énanthème légèrement douloureux sur la langue et le pharynx.

d. Enfin les troubles digestifs peuvent être marqués par le vomissement immédiat : on note parfois des douleurs abdominales et une diarrhée légère le jour qui suit l'injection, ce qui commande l'interruption du traitement.

Posologie. — Chez les malades fébriles nous continuons à injecter des doses fortes de médicament. Le plus souvent nous faisons une injection par semaine : première semaine, $0^{gr},25$; deuxième semaine, $0^{gr},50$; troisième semaine et suivantes, $0^{gr},75$. Suivant le poids et l'état général du malade, nous nous arrêtons à $0^{gr},50$ ou, au contraire, nous atteignons quelquefois 1 gramme. La dose totale varie entre $7^{gr},50$ et 9 grammes. Nous insistons à nouveau sur le fait que, malgré les fortes doses employées — et malgré l'abandon complet

du sérum de Mollgaard, — nous avons un minimum de réactions, dont le risque ne se compare pas, avec les chances d'une amélioration du malade.

En ce qui concerne les malades apyrétiques, nous ne dépassons jamais 0gr,50 par semaine. Il s'agit alors d'un traitement de longue haleine, dont il est difficile de juger les résultats indépendamment du repos prolongé qu'il entraîne.

Pour conclure, nous répéterons une fois de plus que le thiosulfate d'or et de sodium n'est pas un remède spécifique de la tuberculose pulmonaire. Néanmoins, son action thérapeutique, bien qu'inconstante, ne nous paraît pas pouvoir être niée ; en particulier, d'après notre expérience, elle s'exerce et s'affirme au cours des formes aiguës, et surtout des poussées évolutives aiguës, de la tuberculose pulmonaire. A cet égard, aucun médicament chimique ne peut actuellement lui être comparé ; et, si j'osais condenser ma pensée dans une formule un peu schématique, je dirais que cet agent est le remède, souvent efficace, de la poussée évolutive des tuberculeux pulmonaires (1).

ÉTUDE STATISTIQUE SUR L'EFFICACITÉ DU PNEUMOTHORAX ARTIFICIEL DANS LE TRAITEMENT DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

PAR MM.

E. RIST et F. HIRSCHBERG

Que l'avènement de la collapsothérapie, et, par excellence, de son mode le plus usuel et le plus anciennement pratiqué, le pneumothorax artificiel, ait transformé d'une manière complète le pronostic de la tuberculose pulmonaire, que cette méthode ait rendu possible et réelle la guérison de malades qu'on eût naguère regardés comme incurables et voués à une mort prochaine, il n'est pas de phtisiologue compétent qui n'en convienne. Mais, pour mesurer les bienfaits d'une thérapeutique, pour apprécier son rendement, il faut autre chose que des impressions. Il faut des statistiques sincères, comprenant le plus grand nombre de cas possible, suivis le plus longtemps possible, par un même médecin ou par un groupe de médecins travaillant en équipe selon de mêmes critères et suivant de mêmes méthodes. Plusieurs statistiques établies dans ces conditions ont été publiées en France et à l'étranger ; les plus connues chez nous sont celles de Dumarest, de Burnand, de Léon Bernard et Baron, de Ralph et Ray Matson et Bisaillon. Elles sont toutes fort instructives et ont suggéré à leurs auteurs, phtisiologues éprouvés, des commentaires dont chacun peut tirer profit. Il leur manque cependant un élément qui, en pareille matière, a son importance, à savoir le bilan des cas non traités. On voudrait, pour se faire une opinion impartiale et neutraliser toutes les tendances à l'illusion et à l'erreur auxquelles nous sommes sujets, connaître d'une part le taux centésimal des décès, des états stationnaires, des améliorations durables, des guérisons parmi les malades soumis au pneumothorax artificiel, et, d'autre part, le taux centésimal des mêmes catégories parmi des malades analogues à tous points de vue, mais non traités par le pneumothorax. Seule, la comparaison de ces deux bilans peut donner de la valeur thérapeutique du pneumothorax une notion précise, numériquement exprimée.

Tout récemment, M. A. Pissavy (2), publiant la statistique de ses cas traités depuis trois ans et depuis quatre ans, pensait trouver les éléments de cette comparaison indispensable en opposant au bilan de ses cas traités celui des tuberculeux traités par la simple cure sanatoriale à Bligny et classés par M. Urbain Guinard (3) parmi les bacillaires constants unilatéraux. Cette catégorie donne, suivant les données si méthodiquement établies par cet auteur, une mortalité de 72 p. 100 au bout de quatre ans, alors que la mortalité des pneumothorax artificiels de M. Pissavy n'est que de 56 p. 100. On peut se demander pourtant s'il est parfaitement légitime d'établir une comparaison entre les tuberculeux jugés par M. Pissavy justiciables du pneumothorax artificiel d'une part et les tuberculeux classés par M. Guinard, dans un dessein tout différent, parmi les bacillaires constants unilatéraux. Ne pourrait-on pas mettre en regard des cas traités des témoins mieux choisis et formant avec eux un ensemble plus homogène? Nous nous y sommes efforcés depuis longtemps et, dès 1924, notre collaborateur et ami le Dr Naveau, à qui nous avions confié le soin d'établir et de publier dans sa thèse inau-

(1) Communication faite à la Journée de la tuberculose du Centenaire de Villemin, au Val-de-Grâce, le 18 octobre 1927.

(2) A. Pissavy, Résultats éloignés du pneumothorax artificiel (*Soc. méd. des hôp.*, 18 novembre 1927, 3e série, 43e année, p. 1508 et seq.).

(3) Urbain Guinard, Avenir éloigné de la tuberculose pulmonaire, Maloine 1924. — Urbain Guinard, dans cet ouvrage, dont on ne saurait trop recommander la lecture, appelle bacillaires constants les tuberculeux pulmonaires dont les expectorations contiennent constamment des bacilles. Il les oppose aux bacillaires intermittents et aux bacillaires dits « de signature », dans les expectorations desquels les bacilles n'apparaissent que rarement.

gurale (1) la statistique des pneumothorax artificiels de notre service de l'hôpital Laennec, a pu mettre en regard de cette statistique le bilan de l'évolution spontanée de la tuberculose chez des témoins dont la sélection nous paraît à l'abri de la critique. Voici quelles considérations nous ont guidés :

Tout d'abord, on ne peut guère compter sur des catégories empruntées aux diverses classifications anatomo-cliniques des formes de la tuberculose pulmonaire. Ces classifications sont nombreuses et contradictoires. Aucune n'est pleinement satisfaisante. Aucune n'a réuni tous les suffrages. Et même les médecins qui adhèrent à une même classification ne s'entendent pas sur le sens des termes qui l'expriment. C'est du reste à n'en pas douter, l'un des problèmes les plus urgents et les plus sérieux qui se posent aux phtisiologues à l'heure actuelle, que celui d'une classification acceptable par tous, conforme à la fois aux données statiques de l'anatomie et aux données dynamiques de l'évolution clinique, assez souple pour tout contenir et assez simple pour être utile dans la pratique. En réalité, chacun de nous interprète à sa façon une des classifications connues ; ou bien il s'en fait une à lui, empirique, difficile à formuler, instinctive plutôt que rationnelle, mais qui lui rend service et qui suffit à ses besoins. C'est d'après cette classification-là qu'il choisit les cas justiciables du pneumothorax, et il va sans dire que la qualité et la variété de ses choix se modifieront avec les années en même temps que son expérience grandira.

Le médecin comparera-t-il le sort des tuberculeux ainsi choisis et traités avec celui de ceux à qui, pour des raisons tirées de l'extension anatomique, de la tendance évolutive ou de complications diverses, il refuse le bénéfice de cette thérapeutique? Rien ne serait plus absurde, car il s'agirait évidemment de deux catégories tout à fait différentes et entre lesquelles il n'est pas de commune mesure. Répartira-t-il arbitrairement les malades estimés par lui justiciables du pneumothorax en deux groupes, dont l'un sera traité et l'autre abandonné à lui-même ? Méthode excellente en médecine expérimentale et lorsque les sujets sont des cobayes, mais inapplicable en médecine humaine : un tel choix répugne à la conscience professionnelle, et serait-il moralement possible, qu'il serait faussé inconsciemment par des facteurs psychologiques.

Mais la responsabilité de ce choix nous est épargnée, si ce sont les malades eux-mêmes qui, de leur propre initiative, se répartissent en deux groupes strictement univoques, mais dont l'un sera traité et l'autre non. Or, c'est ce qui arrive naturellement. Parmi les tuberculeux tenus pour justiciables du pneumothorax artificiel, il en est toujours un certain nombre qui, pour diverses raisons, pusillanimité, sottise, confiance en un charlatan, suggestions de l'entourage, refusent obstinément ce traitement. Quand nous avons constaté la vanité de nos efforts de persuasion, nous ne nous désintéressons pas de ces malades ; nous continuons à les suivre, à maintenir le contact avec eux par l'intermédiaire de nos infirmières-visiteuses et de nos assistantes sociales, et nous les inscrivons sur la liste de nos témoins. Sur cette liste, nous inscrivons aussi les justiciables du pneumothorax qui ont accepté le traitement, mais chez qui une symphyse pleurale a rendu sa réalisation impossible. Sans doute récalcitrants et symphysés ne sont pas complètement assimilables. Les premiers sont souvent peu intelligents et ils aggraveront ultérieurement leur cas en ajoutant d'autres imprudences à celle qu'ils ont commise en refusant un traitement rationnel. Les seconds, surtout si leur symphyse est précoce, sont peut-être plus susceptibles que d'autres de faire une phtisie à évolution fibreuse et de pronostic un peu plus favorable par conséquent. Pourtant, il semble qu'en additionnant ces deux groupes, malgré leurs disparates, on obtienne une moyenne dont le bilan peut légitimement être comparé à celui des cas traités. C'est en opposant, parmi tous les cas de tuberculose pulmonaire tenus pour justiciables du pneumothorax artificiel par un même médecin, ceux qui ont refusé le traitement ou qui n'ont pu le recevoir, faute d'espace pleural libre, à ceux chez lesquels le collapsus du poumon a été réalisé, que l'on peut se rendre compte de la valeur thérapeutique du pneumothorax artificiel.

C'est cette méthode qu'a appliquée M. Pierre Naveau, sur nos indications, aux tuberculeux soignés dans notre service de l'hôpital Laennec, de 1912 à 1923. Sur 534 cas de tuberculose fibro-caséeuse commune unilatérale, le plus ordinairement excavée, et envisagés globalement sans tenir compte de la durée du traitement, 31 p. 100 étaient cliniquement guéris, c'est-à-dire débarrassés de tout symptôme fonctionnel, n'ayant plus de bacilles dans leurs expectorations, en pleine possession de leur capacité de travail ; 17,5 p. 100 étaient améliorés, c'est-à-dire que la disparition des symptômes fonctionnels et des bacilles datait de moins d'un an et ne pouvait,

(1) PIERRE NAVEAU, Les résultats du pneumothorax thérapeutique, Paris, A. Legrand éditeur, 1925.

par conséquent, être considérée comme définitivement acquise et comme impliquant d'ores et déjà la récupération de la capacité de travail ; 17,5 p. 100 étaient dans un état stationnaire ; 7,5 p. 100 étaient aggravés, et 26 p. 100 étaient décédés. En additionnant les cliniquement guéris et les améliorés, on obtient un taux de 48 p. 100 de résultats favorables. Si, au contraire, on examine ce que sont devenus pendant la même période les témoins qui ont refusé le traitement, on voit que 12 p. 100 seulement se sont améliorés tandis que 7 p. 100 sont restés stationnaires et que 81 p. 100 sont morts ou aggravés. Parmi les témoins symphysés, 15 p. 100 sont améliorés, 23 p. 100 sont stationnaires et 62 p. 100 sont aggravés ou décédés.

Depuis que M. Naveau a établi et publié sa statistique des pneumothorax de notre service, nous nous sommes appliqués à la continuer et à la tenir à jour, en restant fidèles aux mêmes principes. Nous l'avons arrêtée à nouveau au 1[er] janvier 1926, afin d'établir une deuxième fois un bilan de tous les cas traités depuis 1912. Ce bilan a été présenté par l'un de nous au Congrès national américain de la tuberculose à Washington, en octobre 1926 (1). Qu'on nous permette d'en donner ici l'essentiel, avant de rapporter et de commenter certains calculs faits postérieurement à ce congrès et encore inédits jusqu'ici.

Le nombre total des pneumothorax établis dans le service de novembre 1912 au 1[er] janvier 1926 a été de 1009. Eliminons-en 41, qui avaient été institués à l'occasion d'affections non tuberculeuses : bronchiectasies, gangrène pulmonaire, abcès du poumon. Il reste 967 cas de pneumothorax appliqués au traitement de la tuberculose. Mais, dans cet ensemble, il faut, nous semble-t-il, discriminer, et réserver pour des études particulières certains groupes bien déterminés entre lesquels il est difficile d'établir une commune mesure et qui sont énumérés sur le tableau suivant :

TABLEAU I

Pleurésies séro-fibrineuses évacuées et transformées en pneumothorax	13 cas
Pneumothorax spontanés entretenus	16 —
Pneumothorax hémostatiques d'urgence	5 —
Pneumothorax institués pour des tuberculoses à évolution aiguë (pneumonies caséeuses, phtisies galopantes)	45 —
Pneumothorax institués pour des tuberculoses bilatérales	71 cas
Pneumothorax chez des femmes enceintes	58 —
Pneumothorax institués pour des tuberculoses fibro-caséeuses ulcéreuses communes unilatérales	759 —
Total	967 cas

(1) E. RIST, Results of artificial pneumothorax in pulmonary tuberculosis (*American Review of Tuberculosis*, vol. XV, n° 3, mars 1927, p. 294-305).

Dans la présente étude, nous envisagerons uniquement les 759 malades atteints de tuberculose fibro-caséeuse ulcéreuse commune unilatérale. C'est de beaucoup la forme la plus fréquente. C'est celle qui, en matière de traitement, nous importe le plus. C'est à elle d'ailleurs que se rapportent les chiffres, cités plus haut, de M. Naveau. Il s'agissait de malades expectorant tous des bacilles tuberculeux, et chez lesquels les clichés radiographiques montraient des lésions étendues, occupant au moins la moitié d'un lobe, ordinairement un lobe tout entier et souvent davantage, et presque invariablement creusées d'une ou de plusieurs cavités.

Comme nous l'avons dit plus haut, nous avons accueilli dans notre statistique tous les tuberculeux de cette catégorie, dont le pneumothorax artificiel avait été institué antérieurement au 1[er] janvier 1926. Mais l'état de ces malades a été contrôlé définitivement trois mois plus tard, le 1[er] avril 1926. A cette date, parmi les 759 malades envisagés, 387 allaient aussi bien que possible. Sur ce nombre, 51 seulement n'avaient plus de pneumothorax artificiel et pouvaient être regardés comme *anatomiquement et cliniquement guéris* ; 336 étaient encore en traitement, mais possédaient depuis un temps plus ou moins long tous les privilèges de la santé : absence de symptômes fonctionnels ou généraux, non-contagiosité, capacité de travail. Ils étaient *cliniquement guéris*.

On peut être surpris au premier abord du nombre relativement peu élevé des pneumothorax interrompus pour cause de guérison. Mais c'est un fait, connu de tous ceux qui ont l'expérience de la méthode, que beaucoup de malades hésitent longtemps à abandonner leur pneumothorax, lorsque le moment est venu où l'on peut les y engager sans arrière-pensée. Ils ont un sentiment très vif de tout ce qu'ils doivent au traitement, de la sécurité qu'il leur procure. Ils sont bien portants, mènent une vie normale, travaillent. Renoncer au pneumothorax, c'est, pour eux, se lancer dans l'inconnu. Qui sait, disent-ils, s'il serait possible de rétablir un collapsus, en cas de récidive? La symphyse est, sinon certaine, au moins très probable. Et ils préfèrent garder indéfiniment un pneumothorax inutile plutôt que de courir ce qu'ils croient être une aventure. D'autre

part, il y a des pneumothorax que l'on est obligé d'interrompre prématurément, à cause du développement d'une symphyse progressive, s'installant le plus souvent à la suite d'un épanchement pleural, mais quelquefois aussi indépendamment de cet incident. La conséquence en est d'ordinaire une réactivation des lésions, qui se fait parallèlement à la réexpansion du poumon. Parfois néanmoins un pneumothorax entretenu pendant un temps trop court à notre gré suffit à déclencher un processus de guérison spontanée qui se maintiendra malgré la symphyse. Depuis peu, nous possédons dans l'oléothorax, imaginé par le Dr Bernou, un moyen d'arrêter dans leur évolution un certain nombre de ces symphyses spontanées.

Les tableaux II, III, IV donnent sur ces 51 pneumothorax interrompus après guérison, les renseignements chronologiques utiles. Ce n'est pas forcer la note que de parler pour ces cas de guérison complète. Le poumon naguère collabé reprend sa fonction respiratoire ; il est même en état de l'assumer seul, comme le démontrent les cas où, après cessation du pneumothorax d'un côté, on est amené à entreprendre de l'autre côté un pneumothorax « alterné » pour combattre une lésion symétrique ultérieurement développée.

TABLEAU II

Durée du collapsus dans 51 cas de pneumothorax interrompu après guérison.

Moins d'un an	7 cas
Plus d'un an	10 —
Plus de 2 ans	11 —
Plus de 3 ans	7 —
Plus de 4 ans	7 —
Plus de 5 ans	5 —
Plus de 6 ans	2 —
Plus de 7 ans	2 —
Total	51 cas

TABLEAU III

Temps écoulé depuis le début du collapsus jusqu'au 1er avril 1926.

Plus d'un an	2 cas
Plus de 2 ans	6 —
Plus de 3 ans	6 —
Plus de 4 ans	5 —
Plus de 5 ans	10 —
Plus de 6 ans	8 —
Plus de 7 ans	3 —
Plus de 8 ans	2 —
Plus de 9 ans	2 —
Plus de 10 ans	3 —
Plus de 11 ans	2 —
Plus de 12 ans	1 —
Plus de 14 ans	1 —
Total	51 cas

TABLEAU IV

Temps écoulé depuis la cessation du pneumothorax jusqu'au 1er avril 1926.

Moins d'un an	7 cas
Plus d'un an	12 —
Plus de 2 ans	11 —
Plus de 3 ans	4 —
Plus de 4 ans	3 —
Plus de 5 ans	7 —
Plus de 6 ans	4 —
Plus de 7 ans	1 —
Plus de 10 ans	2 —
Total	51 cas

Ces 51 cas de *guérison anatomique et clinique* éliminés, il nous reste 336 cas de *guérison clinique*, qui, au 1er avril 1926, conservaient et faisaient entretenir leur pneumothorax. Il y a, parmi eux, une proportion notable de sujets dont la guérison anatomique est aussi certaine que la guérison clinique, mais qui, pour les raisons psychologiques que nous avons énoncées plus haut, préfèrent rester en traitement. Les autres jouissent de tous les avantages de la santé : absence de symptômes, non-contagiosité, capacité de travail. Mais la durée de leur pneumothorax n'a pas été suffisante pour qu'on puisse leur permettre de vivre sans collapsus. Le tableau V donne, pour ces 336 sujets, la durée du traitement au 1er avril 1926.

TABLEAU V

Durée du traitement au 1er avril 1926 pour les malades en cours.

Moins de 6 mois	7 cas
Plus de 6 mois	51 —
Plus de 12 mois	49 —
Plus de 18 mois	52 —
Plus de 24 mois	53 —
Plus de 30 mois	36 —
Plus de 36 mois	18 —
Plus de 42 mois	20 —
Plus de 48 mois	9 —
Plus de 54 mois	13 —
Plus de 60 mois	12 —
Plus de 66 mois	9 —
Plus de 6 ans	3 —
Plus de 7 ans	4 —
Total	336 cas

Après les succès, examinons maintenant les échecs du traitement :

Sur les 372 insuccès, il y a lieu de distinguer trois groupes :

1° Malades non améliorés	33 cas
2° Malades dont les lésions sont devenues bilatérales en cours de traitement	99 —
3° Malades décédés	240 —

Ceux du premier groupe ne sont pas forcément condamnés. Il s'agit le plus souvent de pneumothorax limités, de lésions pulmonaires très denses, difficiles à collaber. Le pneumothorax ne paraît avoir eu aucune action, ni sur la température, ni sur l'expectoration. Une thoracoplastie peut sauver le malade. A côté de ces malades, nous avons placé aussi les sujets porteurs d'épanchements purulents fistulisés à la paroi ; leur pronostic n'est pas nécessairement fatal et il en est qui finissent par guérir complètement. La *bilatéralisation* par contre constitue la complication la plus fréquente et la plus grave du pneumothorax artificiel. Précoce, son pronostic est rapidement fatal, bien qu'il y ait des exceptions heureuses ; tardive, elle nécessite un collapsus bilatéral alterné. Du moins, c'est ainsi qu'on devait envisager les choses, il y a peu de temps encore. Mais les développements qu'est en train de prendre la pratique du pneumothorax bilatéral simultané nous obligeront sans doute à remanier nos points de vue sur cette question. Il serait prématuré d'ouvrir la discussion là-dessus à l'heure actuelle.

L'atteinte du poumon symétrique représente 75 p. 100 des causes de décès. Au moment de notre enquête, 99 bilatéralisés étaient encore en vie, mais 179 étaient déjà décédés, faisant un total de 278 bilatéralisations, ce qui permet de dresser le tableau suivant :

TABLEAU VI

Date d'apparition des lésions bilatérales.

Durant les 6 premiers mois de traitement	139 cas
Du 7e au 12e mois	53 —
Du 13e au 18e mois	34 —
Du 19e au 24e mois	8 —
Après 2 ans	20 —
Après 3 ans	12 —
Après 4 ans	10 —
Après 5 ans	1 —
Après 6 ans	1 —
Total	278 cas

Nous voyons donc la moitié des bilatéralisations survenir dans les six premiers mois du traitement ; cette complication est d'autant plus à craindre que les malades ne s'astreignent plus à une cure sévère. Plus on s'éloigne du début du traitement, moins on a de chance de la voir apparaître, mais on ne peut pas dire, même après quatre ans de réinsufflations, que l'on en soit certainement à l'abri.

Venons-en maintenant aux causes de décès, qui sont rassemblées ci-dessous :

TABLEAU VII

Causes de décès.

Bilatéralisation	179 cas
Perforation pulmonaire	18 —
Tuberculose intestinale	10 —
Empyème	4 —
Tuberculose miliaire	3 —
Méningite tuberculeuse	3 —
Hémoptysies incoërcibles	3 —
Dégénérescence amyloïde	2 —
Distension cardiaque et asystolie	1 —
Phlébite et embolie pulmonaire	1 —
Tuberculose surrénale	1 —
Cause inconnue	15 —
Total	240 cas

On voit qu'après la bilatéralisation, c'est la perforation pulmonaire qui détermine le plus de décès ; mais cette deuxième cause vient bien loin après la première. C'est un accident précoce. Sur nos 18 cas, 12 se placent au cours des cinq premiers mois du traitement, 5 après un an, 1 après trois ans.

Examinons maintenant les résultats d'ensemble :

TABLEAU VIII

Guéris	51 cas	6,5 p. 100	52 p. 100
Malades en traitement (améliorés ou guéris)	336 —	45,5 p. 100	
Non améliorés	33 —	4 p. 100	48 p. 100
Bilatéralisés	99 —	13,5 p. 100	
Décédés	240 —	30,5 p. 100	
Total	759 cas	100 p. 100	100 p. 100

Avant d'exprimer une opinion sur ces chiffres, voyons d'abord ce que sont devenus nos *témoins*.

Durant la période considérée, nous avons rencontré 250 malades justiciables d'un pneumothorax, et chez qui nous ne pûmes parvenir à instituer ce traitement, parce que nous nous sommes heurtés à une symphyse, ce qui, pour un total de 1009 cas (759 + 250) de tuberculose pulmonaire unilatérale, donne une proportion d'une symphyse pleurale pour 4 cas.

Sur ces 250 malades, 94 seulement ont pu être suivis. Leur sort est exprimé par les chiffres du tableau ci-dessous :

TABLEAU IX

94 malades symphysés.

Capables de travailler	8 cas		8,5 p. 100
Hospitalisés (stationnaires ou aggravés)	35 —	37,2 p. 100	91,5 p. 100
Décédés	51 —	54,3 p. 100	

Par ailleurs, 213 malades que nous pensions susceptibles d'être améliorés par le pneumothorax ont refusé ce traitement ; nous n'avons pu connaître le sort que de 74 d'entre eux.

TABLEAU X

74 tuberculeux ayant refusé le pneumothorax.

Etat stationnaire	13 cas	18 p. 100
Aggravés	22 —	29 p. 100
Décédés	39 —	53 p. 100

Si nous comparons les 30,5 p. 100 de mortalité des cas traités par le pneumothorax aux 53 et 54,3 p. 100 de mortalité de nos témoins, la différence n'est pas considérable et il ne semble pas qu'il y ait matière à beaucoup d'optimisme. Mais les bénéfices du pneumothorax deviennent plus manifestes si nous considérons l'ensemble : *aggravés + décédés*. Aux 44 p. 100 que représente cette somme parmi les pneumothorax s'opposent alors les 82 p. 100 qui l'expriment chez les récalcitrants. Si maintenant nous faisons la somme des stationnaires, des aggravés et des décédés, ce déchet global atteint 48 p. 100 chez les malades traités alors qu'il est de 91 p. 100 chez les symphysés et de 100 p. 100 chez les récalcitrants.

A un autre point de vue, les résultats sont encore plus remarquables : 6,5 p. 100 de nos malades n'ont plus de pneumothorax et sont parfaitement guéris anatomiquement et cliniquement. Si nous leur ajoutons les 45,5 p. 100 qui sont guéris cliniquement au 1er avril 1926, mais encore en cours de traitement, nous avons un total de 52 p. 100 de sujets n'expectorant plus de bacilles et dont un bon nombre sont susceptibles de travailler, alors que parmi les récalcitrants aucun n'est en état de travailler et que si, parmi les symphysés, s'il en est 8 p. 100 qui peuvent subvenir à leurs besoins, la plupart crachent encore des bacilles. Ces résultats, qui confirment en tous points ceux qu'avait publiés Naveau, suffisent à démontrer la valeur thérapeutique du pneumothorax artificiel.

***

Mais l'on peut reprocher justement aux statistiques de ce type de ne pas discriminer entre les malades selon la durée du traitement. Evidemment, elles comportent une part d'erreur du fait qu'elles contiennent à la fois des cas très anciens, dans lesquels le pneumothorax a donné un résultat plus ou moins définitif, et des cas beaucoup plus récents dont l'évolution est favorable, mais dont l'avenir ne peut être présumé avec certitude, et parmi lesquels il y aura un déchet certain. Pour obvier à cette critique, il nous a semblé que le mieux était d'établir le bilan de tous les pneumothorax réalisés pendant une période limitée, et remontant assez loin dans le passé pour que le facteur temps ait un jeu suffisant. Nous avons choisi la période du 1er juillet 1919 au 1er juillet 1921, ce qui nous donne un recul de sept à huit ans.

Durant cette période de deux ans, 189 pneumothorax artificiels ont été institués dans notre service. Le tableau XI montre comment se répartissent ces cas, au point de vue des résultats, année par année.

TABLEAU XI

Répartition de 189 pneumothorax institués en 1919-1921, pendant 8 années consécutives.

	DÉCÈS	AGGRAVÉS	STATIONNAIRES	AMÉLIORÉS	GUÉRIS pneumothorax entretenu.	GUÉRIS pneumothorax interrompu.	PERDUS de vue.	TOTAL
0-1 an	33	11	10	117	0	0	18	189
1-2 ans	60	19	8	77	0	4	21	189
2-3 —	68	23	6	58	0	11	23	189
3-4 —	71	30	4	21	26	14	23	189
4-5 —	73	34	3	13	26	17	23	189
5-6 —	73	35	0	6	24	28	23	189
6-7 —	73	35	0	0	25	33	23	189
7-8 —	73	35	0	0	24	34	23	189

Il est intéressant d'étudier ce tableau colonne par colonne. Aux 33 *décès* de la première année s'en ajoutent 27 la deuxième, ce qui double presque le total. Mais l'augmentation, les années suivantes, devient de plus en plus insignifiante : 8 la troisième année, 3, la quatrième, 2 la cinquième, et à partir de cette année, aucun nouveau décès ne vient s'ajouter au total qui reste à 73. Il en est à peu près de même pour les *aggravations* qui cessent également de se produire à partir de la sixième année. Quant aux malades classés sous la rubrique *stationnaires*, au bout de la première année, non seulement aucune addition ne se fait à leur total de 10 au cours des années suivantes, mais ce total va diminuant, si bien qu'après la cinquième année, il devient et reste nul. Des 10 stationnaires primitifs, les uns ont passé dans la catégorie des aggravés ou des décédés, les autres, dans celle des *améliorés* ou des *guéris*.

Dans la colonne des *améliorés*, nous voyons les chiffres s'abaisser graduellement. Ils étaient 117 à la fin de la première année, ils ne sont plus que 6 à la fin de la sixième, et, un an après, il n'en restera plus un seul. C'est qu'ils se sont égrenés peu à peu, soit vers la gauche (aggravation, décès) soit vers la droite (guérison). Durant les trois premières années, ce sont les évolutions fâcheuses qui contribuent surtout à diminuer le nombre de ceux qui, après un an, paraissaient bénéficier du traitement. Mais, après la troisième année, il en est tout autrement : les aggravations et les décès n'augmentent plus que de quelques unités, tandis que la grande majorité des améliorés restés tels à cette période s'en vont grossir le nombre des guéris.

Nous avons distingué, parmi les *guéris*, ceux dont le pneumothorax est encore entretenu (*guéris cliniquement*) et ceux dont le pneumothorax a été interrompu (*guéris cliniquement et anatomiquement*). La colonne réservée aux premiers est vide pendant les trois premières années, et cela, pour ainsi dire, par principe. Nous admettons, en effet, comme règle de conduite pratique, qu'un pneumothorax thérapeutique efficace, ayant rapidement amené la disparition des symptômes et de la contagiosoté et n'ayant été troublé par aucune complication sérieuse, ne saurait être considéré comme ayant amené une guérison durable que s'il a duré au minimum trois ans ; en deçà de ce délai — arbitraire, cela va sans dire, mais répondant assez bien, croyons-nous, aux réalités de la clinique, — nous ne parlons que d'amélioration ; au delà, on peut commencer à parler de guérison. Aussi quand, de la troisième à la quatrième année, le nombre des améliorés diminue de 37 unités et passe de 58 à 21, c'est que 26 d'entre eux sont entrés dans la colonne, vide jusque-là, des guéris cliniquement et 3 dans celle des guéris anatomiquement et cliniquement. Cette dernière colonne commence à se remplir précocement de quelques unités dès la fin de la deuxième année, et cela mérite un commentaire. Il s'agit de cas de pneumothorax prématurément interrompus pour cause de symphyse spontanée ; la plupart d'entre eux tournent mal et vont augmenter le nombre des aggravés et des décédés. Mais quelques-uns, comme nous y avons déjà fait allusion plus haut, ne perdent pas le bénéfice d'un collapsus temporaire mais efficace, comme si ce collapsus avait mis en branle un processus de guérison spontanée qui survit au pneumothorax après que celui-ci a cessé. C'est rétrospectivement seulement, et lorsque les années ont fait la preuve de la solidité de la guérison, qu'on peut classer ces cas parmi les guéris anatomiquement dès la deuxième ou la troisième année. Le nombre de ces guérisons complètes ne cesse de s'accroître à chaque étape annuelle, comme on peut le voir sur notre tableau.

Il reste à dire un mot de la rubrique *perdus de vue*. Elle concerne des malades qui ont abandonné spontanément leur pneumothorax par négligence, par sottise, par instabilité mentale, et qui ont évité de conserver le contact avec nous. Nous ne savons ce qu'ils sont devenus ; la plupart sont décédés vraisemblablement ; d'autres ont peut-être fait continuer leur traitement avec plus ou moins de succès sous d'autres cieux. Nous ne pouvons rien en dire. Remarquons seulement que le plus grand nombre de ces abandons volontaires se produit au cours de la première année. A ces 18 premiers, il s'en ajoute 3 l'année suivante, puis encore 2, et c'est tout.

Avant de ramener les chiffres que nous venons d'analyser à un taux centésimal, il nous paraît intéressant de reproduire une deuxième fois le tableau précédent *en discriminant dans chaque colonne entre les deux sexes*. Il convient de prévenir le lecteur que si le total des 189 malades dont le traitement a été institué de juillet 1919 à juillet 1921 se décompose en 73 hommes et 116 femmes, cela tient à ce qu'il y a dans notre service beaucoup plus de lits de femmes que de lits d'hommes, exactement 145 femmes et 55 hommes.

TABLEAU XII

Les 189 malades du tableau XI discriminés selon le sexe.

	DÉCÈS		AGGRAVÉS		STATIONNAIRES		AMÉLIORÉS		GUÉRIS P. A. entretenu.		GUÉRIS P. A. interrompu.		PERDUS de vue.		TOTAL	
	H.	F.	H.	F.	H.	F.	H.	F.	H.	F.	H.	F.	H.	F.	H.	F.
0-1 an	4	29	3	8	6	4	50	67	0	0	0	0	10	8	73	116
1-2 ans	14	36	8	11	4	4	32	45	0	0	3	1	12	9	73	116
2-3 —	16	52	9	14	3	3	24	34	0	0	8	3	13	10	73	116
3-4 —	18	53	12	18	2	2	10	11	10	16	8	6	13	10	73	116
4-5 —	19	54	13	21	2	1	7	6	12	14	7	10	13	10	73	116
5-6 —	19	54	13	22	0	0	4	2	15	9	9	19	13	10	73	116
6-7 —	19	54	13	22	0	0	0	0	18	7	10	23	13	10	73	116
7-8 —	19	54	13	22	0	0	0	0	17	7	11	23	13	10	73	116

Nous avons établi d'abord le pourcentage global puis le pourcentage pour chaque sexe de ces diverses catégories, après soustraction des malades perdus de vue, ce qui donne les deux tableaux suivants.

TABLEAU XIII

Pourcentage global des pneumothorax du tableau XI après élimination des malades perdus de vue.

	DÉCÈS	AGGRAVÉS	STATIONNAIRES	AMÉLIORÉS	GUÉRIS P. A. entretenu.	GUÉRIS P. A. interrompu.
0-1 an	19,3	6,4	4,6	68,4	0	0
1 2 ans	35,7	11,3	4,7	45,9	0	2,3
2-3 —	40,9	13,8	3,6	34,9	0	6,6
3-4 —	42,7	18	2,4	12,6	15,6	8,4
4-5 —	43,9	20,4	1,9	7,8	15,6	10,2
5-6 —	43,9	21,1	0	3,6	14,4	16,2
6-7 —	43,9	21,1	0	0	15,1	19,8
7-8 —	43,9	21,1	0	0	15,4	20,4

TABLEAU XIV

Pourcentage des pneumothorax du tableau précédent. avec discrimination des sexes.

	DÉCÈS		AGGRAVÉS		STATIONNAIRES		AMÉLIORÉS		GUÉRIS P. A. entretenu.		GUÉRIS P. A. interrompu.	
	H.	F.	H.	F.	H.	F.	H.	F.	H.	F.	H.	F.
0-1 an	6,3	26,8	4,7	7,4	9,5	3,7	79,3	62,1	0	0	0	0
1-2 ans	23	43	13,1	10,3	6,5	3,7	52,4	42	0	0	4,9	0,9
2-3 —	26,6	49,1	15	13,2	5	2,8	40	32,1	0	0	13,3	2,8
3-4 —	30	50	20	17	3,3	1,8	16,6	10,3	16,6	15,9	13,3	5,6
4-5 —	31,6	50,9	21,6	19,8	3,3	0,9	11,6	5,6	20	13,2	11,6	9,4
5-6 —	31,6	50,9	21,6	20,7	0	0	6,6	1,8	25	8,4	15	18
6-7 —	31,6	50,9	21,6	20,7	0	0	0	0	30	6,6	16,6	21,7
7-8 —	31,6	50,9	21,6	20,7	0	0	0	0	28,3	18,3	18,3	21,7

Nous pouvons, pour plus de clarté, condenser ce tableau en trois rubriques, l'une comprenant les décès et aggravés, la deuxième les stationnaires, la troisième les améliorés et guéris.

Tableau XV

Répartition centésimale par années et par sexe, sous trois rubriques.

	Décès et aggravés		Stationnaires		Améliorés et guéris	
	H.	F.	H.	F.	H.	F.
0-1 an	11	34,2	9,5	3,7	79,3	62,1
1-2 ans	36	53,3	6,5	3,7	57,3	42,9
2-3 —	41,6	62,3	5	2,8	53,3	34,9
3-4 —	50	67	3,3	1,8	46,5	31,8
4-5 —	53,2	70,7	3,3	0,9	43,2	28,2
5-6 —	53,2	71,6	0	0	46,6	28,2
6-7 —	53,2	71,6	0	0	46,6	28,3
7-8 —	53,2	71,6	0	0	46,6	30

Voyons maintenant les témoins. Durant la période considérée (juillet 1919 à juillet 1921) nous avons observé 60 malades, justiciables du pneumothorax et qui ont refusé d'être traités, ou qui, symphysés, n'ont pas pu être traités. Voici leur bilan.

Tableau XVI

Répartition des 60 témoins (23 hommes et 37 femmes).

	Décédés		Aggravés		Stationnaires		Améliorés		Guéris		Total
	H.	F.	H.	F.	H.	F.	H.	F.	H.	F.	
0-1 an	10	18	4	13	9	6	0	0	0	0	60
1-2 ans	14	26	1	5	8	3	0	3	0	0	60
2-3 —	15	31	0	1	6	3	2	2	0	0	60
3-4 —	16	31	2	0	1	3	4	3	0	0	60
4-5 —	16	31	2	1	0	1	5	4	0	0	60
5-6 —	17	32	2	1	3	1	1	3	0	0	60
6-7 —	18	33	2	1	3	2	0	1	0	0	60
7-8 —	19	35	2	0	2	2	0	0	0	0	60

Sur 60 malades, 54 étaient décédés après la huitième année, ce qui fait une mortalité de 90 p. 100. Et il est à remarquer que 28 de ces décès avaient eu lieu à la fin de la première année, et 40 à la fin de la deuxième, ce qui donne, au bout d'un an, une mortalité de 46,6 p. 100 et, au bout de deux ans, une mortalité de 66,6 p. 100. Chez les malades traités par le pneumothorax, la mortalité est de 19,3 au bout d'un an, de 35,7 p. 100 au bout de deux ans, et de 43,9 p. 100 au bout de huit ans. Autrement dit, la mortalité des non-traités atteint au bout d'un an un taux supérieur (46,6 p. 100) à celui qu'elle atteint au bout de huit ans (43,9 p. 100) chez les traités. Nous avons établi dans le tableau suivant le bilan global et le bilan par sexe de ces 60 témoins, en pourcentage.

Tableau XVII

Bilan centésimal de 60 témoins.

	Décédés et aggravés			Stationnaires et améliorés
	H.	F.	H. + F.	H. + F.
0-1 an	60,6	83,7	75	25
1-2 ans	65,2	83,7	76,6	23,3
2-3 —	65,2	86,5	78,3	21,6
3-4 —	78,2	83,7	81,6	18,3
4-5 —	78,2	86,5	83,3	16,6
5-6 —	82,1	89,1	86,6	13,3
6-7 —	87	91,6	90	10
7-8 —	91,3	94,6	93,3	6,6

Nous avons classé sous la même rubrique les stationnaires et les améliorés, mais on remarquera, en se reportant au tableau XVI, qu'au bout de huit ans, il ne reste plus un seul malade que l'on puisse considérer comme amélioré, et que les 4 malades qui figurent pour 6,6 p. 100 au bout de huit ans dans notre colonne « stationnaires et améliorés » ne sont, en réalité, que des stationnaires. Pour ce qui est des guérisons, on n'en compte pas une seule. Si, au contraire, nous examinons aux tableaux XIV et XV le bilan des malades traités par le pneumothorax, nous voyons que la

rubrique « améliorés et guéris », ne comporte plus, au bout de huit ans, que des guéris, lesquels représentent 35,8 p. 100 des malades traités.

Parmi les malades qui n'ont pu bénéficier de la collapsothérapie, les survivants sont peu nombreux. Après huit ans d'observation, il nous reste 4 hommes sur 28 et 2 femmes sur 37 ou, si l'on veut, un homme sur 7 et une femme sur 18; aucun n'est guéri, aucun n'est même capable de travailler. Au contraire, une fois éliminés 13 hommes et 22 femmes aggravés, les survivants, parmi les malades traités, 28 hommes sur 55, 30 femmes sur 145, sont guéris ; 34 parmi eux n'ont plus à se faire réinsuffler et la plupart travaillent. Plusieurs femmes ont pu mener à bien une grossesse. Il ne s'agit donc pas d'atténuations momentanées des symptômes fonctionnels et généraux, mais de véritables guérisons procurant aux bénéficiaires tous les privilèges de la santé.

Si nous comparons maintenant les résultats fournis par cette nouvelle enquête à ceux de la statistique de Naveau ou de celle que l'un de nous avait publiée en 1926 aux Etats-Unis, nous voyons que le taux des succès apparaît comme assez notablement diminué : 35,8 p. 100 au lieu de 48 ou de 52 p. 100. Cette réduction ne laisse subsister que les résultats durables et solides, mais ceux-ci représentent un gain qu'aucune autre méthode de phtisiothérapie ne peut, à l'heure actuelle, prétendre à égaler. Il faut, d'ailleurs, mettre aussi au crédit de la méthode les survies prolongées — et comportant souvent une appréciable période de bonne santé provisoire — dont bénéficient beaucoup des malades destinés à succomber ultérieurement. La comparaison des taux de mortalité après un an, deux ans et huit ans, chez les traités et les non-traités, sur laquelle nous nous sommes étendus plus haut, est, à ce point de vue, très suggestive.

Une notion qui se dégage avec une évidence assez inattendue de nos statistiques, c'est la gravité indiscutablement plus grande de la tuberculose pulmonaire, même traitée, chez la femme que chez l'homme. Dès la première année d'observation, comme on peut le voir sur le tableau XVI, il y a, parmi les témoins non traités, 18 décès sur 37 femmes, ce qui fait 48,6 p. 100, et 10 décès seulement sur 23 hommes, soit 43,5 p. 100. Au bout de huit ans, le taux des morts est de 82,6 p. 100, pour les hommes et de 94,6. p. 100 chez les femmes.

Le tableau XVII, qui donne les proportions centésimales des « décédés et aggravés » année par année chez les non-traités, montre avec clarté que la gravité plus grande de la tuberculose chez la femme se manifeste dès la première année et se poursuit jusqu'au bout.

Si nous considérons le bilan des cas traités par le pneumothorax (tableaux XIV et XV), la différence entre les deux sexes apparaît tout aussi nettement. Les décès de la première année, ce sont surtout les femmes qui en sont victimes : 26,8 p. 100 de décès féminins contre 6,3 p. 100 de décès masculins. Et, au bout de huit ans, le déchet (décès et aggravations), qui est de 53,2 p. 100 chez les hommes, s'élève à 71,6 p. 100 chez les femmes ; et d'autre part, alors que les guérisons sont de 46,6 p. 100 chez les hommes, elles ne sont que de 30 p. 100 chez les femmes.

A quoi tient cette différence si frappante, et sur laquelle d'autres statistiques faites dans un tout autre dessein avaient déjà éveillé notre curiosité? On ne saurait reprocher aux femmes d'être moins dociles et moins persévérantes à suivre le traitement. Tout au contraire, alors que 18 p. 100 des hommes ont abandonné prématurément le traitement par indolence, par sottise, ou par instabilité psychique, 8,6 p. 100 des femmes seulement se sont mises dans le même cas. Certes, l'infériorité juridique et économique de la femme — que la France restera bientôt le seul pays civilisé à sanctionner et à maintenir par ses lois et ses institutions — est une raison incontestable de la moindre résistance qu'elle oppose à la maladie. Il serait intéressant de rechercher si dans les nations où les deux sexes luttent à armes égales, la différence est aussi sensible que chez nous. Mais on ne saurait négliger non plus un facteur physiologique et physio-pathologique sur lequel M. Coulaud en particulier a attiré avec un de nous l'attention à diverses reprises : c'est le rôle aggravant et prédisposant des diverses phases de la fonction sexuelle chez la femme. Nous n'insisterons pas davantage sur ce point important qu'il nous suffit d'avoir signalé en passant et sur lequel nous aurons l'occasion de nous étendre ailleurs.

La leçon pratique qui émane de cette étude statistique, c'est que, durant les deux ou trois premières années du traitement, le tuberculeux pourvu d'un pneumothorax reste, si grande que puisse être son amélioration symptomatique, un « malade de serre chaude », comme disait si justement Forlanini. Passé le cap de la troisième année, la situation prend un aspect beaucoup plus favorable. Tout danger n'est pas disparu, mais les complications deviennent de plus en plus rares. C'est alors que le malade peut se remettre utilement au travail ; encore faut-il doser son effort de manière à n'obtenir le plein rendement que très progressivement. Dans certaines circonstances particu-

lières, la cessation du traitement peut être envisagée après trois ans pleins, mais ce n'est vraiment qu'après cinq ans de pneumothorax que le danger de rechute ou de bilatéralisation peut être considéré comme négligeable. Ce ne sera évidemment qu'après avoir obtenu le triple assentiment de la clinique, du cliché radiographique et du laboratoire bactériologique (cobaye inclus) que l'on cessera les insufflations sans arrière-pensée. Les délais que nous indiquons paraîtront peut-être trop généreux à d'aucuns. Il faut les considérer comme résultant de moyennes ; nous ne prétendons pas en faire des règles *ne varietur* ; ce sont des limites entre lesquelles le médecin doit savoir évoluer.

Il ressort avec évidence de ces considérations que, durant les deux premières années au moins, le traitement par le pneumothorax artificiel doit être associé à une cure de repos et d'aération méthodiques. Si l'on pouvait obtenir cette association dans tous les cas, les résultats définitivement heureux de la collapsothérapie augmenteraient dans des proportions considérables. Les circonstances qui, au cours des deux ou trois premières années, font passer les malades traités de la catégorie des améliorés dans celle des aggravés ou des décédés, sont presque toujours en rapport avec la reprise prématurée de la vie normale ou du travail. Non seulement le nombre des sanatoria ou des hôpitaux-sanatoria où cette cure de repos et d'aération pourrait être assurée est lamentablement insuffisant dans notre pays, mais à l'heure actuelle les autorités administratives incompétentes qui gouvernent ces matières ont une tendance à ériger en principe une sorte d'incompatibilité entre le pneumothorax artificiel et le sanatorium. Il y a de nombreux établissements où l'on veut limiter la proportion des tuberculeux traités par le pneumothorax, si bien qu'être porteur d'un pneumothorax diminue les chances qu'a un malade d'être admis dans un sanatorium. Imaginons un pays à malaria où les pouvoirs publics refuseraient la quinine aux individus pourvus de moustiquaire et les moustiquaires aux individus possédant de la quinine. Ce serait à peu près aussi absurde. Il est grand temps que dans une conception d'ensemble de la lutte antituberculeuse, on fasse au pneumothorax artificiel la place qu'il mérite, et qui est grande. Jusqu'ici les pouvoirs bureaucratiques ne l'ont guère considéré que comme une fantaisie — pas tout à fait inoffensive — de quelques illuminés. Si le travail qu'on vient de lire pouvait contribuer à faire prendre au sérieux une méthode qui est sans contestation possible le plus grand progrès qu'on ait fait jusqu'ici en phtisiothérapie, nous estimerions n'avoir pas perdu notre peine.

INFECTION URINAIRE ET DIAGNOSTIC DE LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

PAR

A. COURCOUX et P. HAUDUROY

Les formules simples qui en un trait, du genre de l'aphorisme, énoncent en peu de mots certaines notions médicales ont toujours beaucoup de succès. Faciles à retenir, frappant l'attention du médecin ou de l'étudiant, elles aiguillent souvent fort heureusement leur esprit vers un bon diagnostic, alors que dans beaucoup de cas, certains symptômes révélateurs passent inaperçus parce que ignorés.

Mais, hélas, trop souvent aussi — et c'est le revers de la médaille, car c'est la loi du moindre effort, — on a tendance à prendre ces formules au pied de la lettre et à les appliquer dans un sens quasi absolu, oubliant qu'elles ont été écrites pour aider et non pour affirmer.

On dit volontiers : toute température dépassant 37° le matin au réveil, toute température oscillant entre 37°,5 et 38° le soir doit faire soupçonner la tuberculose ; ou bien : toute fébricule persistante, sans autre symptôme évident pouvant facilement l'expliquer, est l'indice d'une tuberculose plus ou moins cachée : certes oui, mais à condition que l'on veuille bien chercher et trouver un ensemble de symptômes qui par leur réunion et leur discussion judicieuse permettent d'établir des probabilités suffisantes de tuberculose. Ce corollaire implicitement contenu dans ces formules et qui vient à l'esprit de tout médecin qui sait qu'on ne pose pas un diagnostic avec une formule, est malheureusement trop souvent oublié et pas assez mis en pratique.

Une élévation thermique persistante n'est qu'un symptôme indicateur.

Certes, c'est un problème délicat, extrêmement délicat et qui se heurte à d'innombrables difficultés, que celui de rechercher la cause d'une fièvre ou fébricule persistante. Faute de preuves qui ne se manifestent pas assez vite ou avec assez de clarté, on se dit volontiers que précisément ce manque de preuves constitue un argument suffisant pour assurer la tuberculose, et bientôt par paresse on s'habitue à ne plus chercher ces preuves et à se contenter d'une formule.

Nous n'avons pas la prétention de passer en revue toutes les causes qui peuvent donner une élévation thermique persistante sans autres symptômes importants. Mais nous voudrions montrer qu'il en est une que nous avons rencontrée plusieurs fois, qui nous paraît assez fréquente et que nous avons constatée précisément dans des cas où le diagnostic de tuberculose avait été nettement posé.

Cette cause est l'infection urinaire soit par le colibacille, soit par le staphylocoque.

Citons quelques observations.

Mme X..., trente ans, vient voir l'un de nous en octobre 1925 pour lui demander de fixer pour elle une station de cure. Atteinte de tuberculose pulmonaire, nous dit-elle, elle se soigne depuis environ un an et veut savoir si elle peut passer l'hiver en Kabylie ou si son état impose un séjour en sanatorium.

Il n'y a chez elle aucun antécédent héréditaire ou collatéral qui mérite d'être retenu. Dans son enfance et son adolescence, aucun stigmate tuberculeux ; aucune maladie telle que bronchite, adénopathie, pleurésie. Mariée depuis quelques années, sans enfant, elle a commencé à se sentir malade depuis quinze à dix-huit mois. C'est peu à peu, sans cause précise et croyant à de vagues atteintes de grippe, qu'elle a constaté une diminution progressive de sa résistance physique, des périodes de fatigue que rien n'expliquait, de la perte d'appétit et un amaigrissement progressif qui a surtout frappé son entourage. Le soir, ayant une certaine impression de moiteur et de malaise, elle a pris irrégulièrement sa température et a constaté que le thermomètre marquait 37°,8, 38°, quelquefois, mais rarement, 38°,2.

Pendant deux ou trois mois elle ne s'est guère inquiétée de ces divers symptômes, mais, sollicitée surtout par les siens et ne s'expliquant ni la fièvre journalière ni le sentiment de fatigue vraiment insolite, elle est allée demander un avis médical. On lui répondit, après un examen assez complet, qu'il était nécessaire qu'elle prenne de grandes précautions et que fièvre et fatigue cachaient sûrement une atteinte tuberculeuse. Un second médecin consulté quelques semaines plus tard posa nettement le diagnostic de tuberculose du sommet du poumon droit, parla de lésions assez avancées et institua un traitement en permettant le séjour à Paris ou dans ses environs. Elle se soigna ainsi pendant une dizaine de mois.

Quand nous la vîmes, elle nous dit que son état était stationnaire, accusant surtout des phases de fatigue, de véritable asthénie avec une fièvre persistante, un appétit irrégulier et un certain état de maigreur (elle avait perdu 4 à 5 kilos depuis le début de sa maladie). Elle toussait peu, quelquefois le matin, ne crachait jamais, ne souffrait d'aucun point douloureux thoracique, n'avait jamais eu d'hémoptysie. Une auscultation aussi attentive que possible ne nous révéla de prime abord aucune anomalie respiratoire. Le murmure vésiculaire était peut-être un peu plus faible au sommet droit, mais en aucun point dans le reste des poumons nous ne constatâmes rien d'anormal. Une radioscopie montra des poumons d'une clarté parfaite. Poursuivant notre examen, cette jeune femme nous dit avoir eu des troubles intestinaux et souffrir fréquemment de la région lombaire, surtout quand elle était dans les périodes d'asthénie et de fatigue générale déjà signalées. Mais elle considérait ce symptôme comme tout à fait banal et n'y avait pas pris garde.

L'attention attirée de ce côté, et comme nous en avons l'habitude depuis longtemps lorsqu'il s'agit de rechercher la cause d'une fébricule persistante, on fit un examen des urines. Celles-ci sont prélevées par sondage et l'analyse bactériologique montre qu'elles contiennent à l'état pur du colibacille. Soumis à l'action du bactériophage, il est lysé. On applique aussitôt le traitement à la malade : injections de principe lytique sous la peau, 3 centimètres cubes à chaque fois à trois reprises différentes, instillations à cinq reprises de 15 à 20 centimètres cubes de bactériophage dans la vessie, absorption par la bouche de quatre à cinq ampoules de bactériophage (20 centimètres cubes à chaque fois).

Quelques jours après la fin du traitement, on recueille des urines par sondage. Elles sont parfaitement stériles. La malade quitte la France peu de temps après. Plusieurs mois après elle envoie de ses nouvelles à l'un de nous : elle n'a plus de fièvre, n'accuse plus la moindre fatigue et a engraissé de plusieurs kilogrammes.

Mme R..., quarante-deux ans. Parents vivants en bonne santé ; enfance et adolescence sans maladies graves et sans aucun stigmate d'imprégnation bacillaire. Mariée à vingt-cinq ans, et veuve depuis 1915, son mari ayant été tué à la guerre, a perdu un enfant unique à peu près à la même époque. Ces chocs successifs l'ont éprouvée profondément et pendant plusieurs années elle reste fatiguée, dormant mal, sans grand appétit et essayant avec beaucoup de peine à surmonter son chagrin. Des occupations intellectuelles, une vie assez active la reprennent peu à peu et sa santé redevient meilleure.

Toutefois, depuis au moins deux ans, c'est-à-dire depuis 1924, après une assez bonne période elle a beaucoup maigri, elle se sent à nouveau très fatiguée et surtout elle s'aperçoit qu'elle a de la fièvre, fièvre d'ailleurs qui augmente à propos de tout effort. Elle s'impose de nombreux régimes, des cures de repos, sans aucune amélioration notable. On traite successivement son instestin, son estomac sans résultat. On en vient à soupçonner l'intégrité de ses poumons et c'est en raison de cette possibilité qu'elle vient demander un avis.

De taille moyenne et vraiment très maigre, pesant 45 kilogrammes, elle nous montre une courbe de température prise depuis plusieurs mois et qui indique une fébricule oscillant entre 36°,8-37° le matin et 37°,8, 38° le soir. Elle est lasse, très lasse au moindre effort, et malgré son désir d'augmenter son poids, elle mange relativement peu, ayant un appétit assez irrégulier. Pas de maux de tête, pas de troubles cardiaques. L'estomac paraît fonctionner normalement ; l'intestin est par contre très paresseux. Elle tousse de temps à autre, petite toux sèche sans expectoration.

L'exploration de l'appareil respiratoire est négative, le rhino-pharynx est sain, les poumons respirent normalement, l'examen radioscopique ne révèle aucune tache ou image anormales. Il n'y a pas de sensibilité particulière au niveau de la région cæcale. Par contre, les reins sont sensibles. Nous demandons si quelque symptôme particulier s'est produit à ce niveau, si des analyses d'urines ont été faites. La réponse est négative.

La malade est sondée et on constate que ses urines contiennent du colibacille. Il est mal lysable par le bactériophage ; aussi on applique à la malade un traitement mixte : auto-vaccin injecté sous la peau et bactériophage instillé dans la vessie et absorbé par la bouche.

Après la fin du traitement on pratique une analyse bactériologique des urines prélevées à la sonde : elles sont stériles.

Depuis ce moment l'état général s'est transformé. la fièvre a disparu, c'est avec l'appétit une augmentation de poids régulière.

M. P..., vingt-neuf ans, vient voir l'un de nous en mars 1926, se plaignant de fatigue persistante, de fièvre fréquente sans cause appréciable, symptômes existant surtout depuis trois ans. Ses parents sont vivants, bien portants. A quatorze ans, il fait une fièvre typhoïde, dont il guérit sans complications. En 1917, à vingt ans, il est mobilisé, fait la guerre sans maladie ni blessure, ni intoxication par gaz de combat. En 1919, au moment de sa démobilisation, il part pour l'Afrique occidentale où il séjourne trois ans et demi, sans qu'il y ait fait de paludisme ni de maladie sérieuse. Au retour en France en 1923, il fait une scarlatine avec otite, mais sans albuminurie. C'est quelques mois après cette scarlatine dont la convalescence fut normale qu'il commença à ressentir la fatigue et constata la fièvre qu'il vient de nous signaler. Revenu en France pour suivre des cours et comme les symptômes qu'il présentait ne l'empêchaient pas de continuer tant bien que mal sa vie d'étudiant, il finit par n'y plus prendre garde, pensant avec un ou deux médecins qu'il avait consultés que sa fièvre persistante était un reliquat de son séjour en Afrique et qu'il faisait une sorte de paludisme larvé.

Un jour cependant, un peu plus fatigué que d'habitude, se sentant plus fiévreux et ayant peut-être un peu de catarrhe rhino-pharyngé, il voit un médecin qui pose le diagnostic de tuberculose pulmonaire et lui ordonne de partir dans une station de cure.

Ici encore l'examen clinique est presque calqué sur celui des deux précédentes observations. Il n'existe aucune lésion pulmonaire décelable ni à l'auscultation ni à l'examen radioscopique. Le foie et la rate sont normaux. Le tube digestif paraît lui aussi tout à fait normal. Assez grand, mince, ayant notablement maigri, il insiste surtout comme les autres malades sur une fatigue insolite que n'expliquent pas ses occupations très réglées, et sur une fièvre persistante oscillant entre 37 et 38°.

L'exploration des fosses lombaires reste ici négative et nous ne trouvons aucun commémoratif, aucun symptôme qui attire l'attention vers le système urinaire. Toutefois, ayant tout examiné et ne trouvant rien, nous demandons une analyse bactériologique des urines.

Les urines prélevées par sondage contiennent du colibacille mal lysable par le bactériophage. Un traitement mixte est institué : auto-vaccin sous la peau et bactériophage dans la vessie et par la bouche.

Quelques jours après la fin du traitement on constate que les urines sont stériles.

Nous avons revu ce jeune homme il y a quelques jours Il est en parfaite santé

Mme G... W., vingt-quatre ans. Aucun antécédent héréditaire d'ordre bacillaire ; enfance et adolescence sans maladies graves. Mariée à vingt ans, a accouché il y a quinze mois, a nourri pendant cinq mois, mais s'étant sentie fatiguée et ayant maigri, a peu à peu diminué l'allaitement qui s'est terminé il y a sept mois. Depuis ce moment, malgré des cures de repos, des régimes de suralimentation et des médications variées elle reste fatiguée et accuse surtout deux symptômes : un amaigrissement persistant et une fébricule tenace entre 37°,4 et 37°,8,-38° le soir. Cet état ne l'empêche pas de mener sa vie journalière avec les occupations que comporte la direction d'une maison et les soins d'un bébé. Mais son entourage s'inquiète de sa maigreur, des signes de fatigue que reflète son visage et de sa température. Quelques douleurs dans le dos activent les soupçons qu'on ose exprimer tout haut. Un médecin consulté parle de pleurite bacillaire et prescrit le repos dans le Midi. Craignant quelques reliquats de suites de couches, on demande l'avis d'un gynécologue parce que de temps à autre quelques douleurs existent dans la région lombaire. Ici, nouvelle directive : on prescrit une cure à Salies. Elle se décide pour le Midi et passe trois mois sur la côte sud près de Cannes. Elle en revient ayant un peu engraissé, mais la température persiste toujours au-dessus de 37°,4. La fatigue se produit au moindre effort. Nous voyons cette jeune femme à ce moment et, après avoir examiné minutieusement rhino-pharynx, poumons, cœur, intestin, lequel laissait d'ailleurs à désirer, nous demandons qu'on fasse une analyse bactériologique des urines, en raison de l'intégrité absolue de l'appareil respiratoire.

L'examen bactériologique des urines décèle la présence de staphylocoque lysable par le bactériophage. Le traitement sous la peau consiste en deux injections de bactériophage en cinq instillations dans la vessie, dans l'absorption de cinq ampoules. Deux analyses bactériologiques des urines, pratiquées respectivement quinze jours et un mois après la fin du traitement, montrent que les urines sont stériles.

Si maintenant nous résumons, d'après les observations que nous venons de rapporter, les symptômes cliniques présentés par nos malades, nous voyons qu ils accusaient tous de la fièvre, un amaigrissement assez marqué, un état d'asthénie. La fièvre est légère, mais prolongée en général, oscillant entre 37°,2-37°,5 le matin et pouvant atteindre au maximum 38°,5 le soir. Nous n'avons jamais constaté de poussées fébriles brutales, violentes. Nos malades ne s'étaient pas aperçus tout de suite qu ils avaient une température anormalement élevée le soir, et ce n'est que parce qu'un médecin le leur a demandé ou parce qu'ils se sentaient fatigués qu'ils avaient eu recours au thermomètre.

Le symptôme qui les a tous beaucoup plus frappés et inquiétés est l'état d'asthénie dans lequel ils se sentaient. Fatigue anormale, à propos de tout, se manifestant dès le matin au lever, impossibilité de mener une vie même peu active, nécessité de se reposer après un effort minime. Cet état de fatigue est le premier symptôme qu'ils accusent et celui sur lequel ils désirent le plus attirer l'attention du médecin.

L'amaigrissement était marqué dans la plupart de nos cas. Bien que nous n'ayons pu le vérifier par nous-mêmes, certains malades accusaient une perte de poids dépassant plusieurs kilogrammes, survenue plus ou moins vite, quelquefois lentement, que du repos absolu arrivait à diminuer, mais se reproduisant rapidement à la moindre reprise des occupations. En résumé, ce sont des malades qui vous disent : « J'ai maigri depuis plusieurs mois, un an, deux ans, et il m'est

impossible, quoique je fasse, de récupérer mon poids antérieur. » Comme symptômes secondaires qu'on peut déceler à l'interrogatoire, on trouve souvent, mais pas toujours, une douleur légère, une gêne plus exactement au niveau de la région lombaire, parfois un peu plus accusée d'un côté que de l'autre.

Enfin, un symptôme important au point de vue de l'étiologie de la maladie, sont les troubles intestinaux. Toujours, si l'on a soin d'interroger soigneusement le malade, d'éveiller ses souvenirs, on trouve, coïncidant avec le début de l'infection ou l'ayant précédée, des troubles intestinaux tels que constipation opiniâtre ou crises de diarrhée. Ce symptôme a une importance considérable, car nos malades étaient atteints en réalité d'un syndrome entéro-rénal.

Il semble d'ailleurs ici que tous les symptômes habituels de cette affection ont été réduits au minimum. La phase intestinale initiale, pour nous, a été si peu accusée que le malade est obligé de faire un effort pour s'en souvenir. La phase de septicémie est pour ainsi dire inexistante : ni frissons, ni température élevée. Quant à l'étape urinaire, elle est réduite elle aussi cliniquement au minimum. Il n'y a pas de phénomènes de cystite, la douleur rénale est légère ; bien souvent les malades ne se sont même pas aperçus que leurs urines étaient troubles.

L'interrogatoire minutieux, l'examen clinique approfondi montrant qu'il n'existe aucun symptôme pulmonaire (il faut se rappeler qu'on avait posé pour nos malades le diagnostic de tuberculose), l'examen bactériologique seul permet d'affirmer d'une façon certaine l'infection urinaire. Cet examen doit être conduit de la façon suivante. Les urines seront prélevées par sondage et recueillies dans un récipient stérile. C'est là une condition essentielle de la valeur de l'examen. Si cependant, pour une raison ou une autre, le malade se refusait à cette intervention, on pratiquerait ou ferait pratiquer une toilette des plus soigneuses et les urines seraient ensemencées le plus rapidement possible.

Avant l'ensemencement, on centrifuge le prélèvement et on procède à un examen microscopique à l'état frais et avec coloration.

Le culot de centrifugation est ensemencé sur de la gélose lactosée tournesolée coulée en boîte de Petri et de telle sorte qu'on puisse obtenir des colonies isolées. Après vingt-quatre heures d'étuve, la culture est apparue et il est possible alors d'identifier le ou les germes auxquels on a affaire.

Le traitement appliqué fut le bactériophage de d'Herelle, seul ou associé à un auto-vaccin. Le bactériophage est appliqué seul si le germe est parfaitement lysé au cours de l'essai que nous lui faisons subir. La technique d'application est celle qui a été indiquée par l'un de nous. Nous n'avons jamais vu la moindre réaction se produire. Si le microbe est mal lysé au laboratoire, on adjoint au bactériophage un auto-vaccin.

Dans les cas que nous venons de rapporter, la guérison bactériologique et clinique a été obtenue et s'est maintenue. Les ensemencements d'urine pratiqués après la fin du traitement ont montré qu'elles étaient devenues stériles, et les malades ont vu disparaître leur fatigue, leur fièvre et ont engraissé. Enfin nous leurs avons toujours recommandé de surveiller de très près leur intestin.

Cette guérison absolue nous fait d'ailleurs penser que les infections urinaires que nous avons pu observer n'étaient entretenues ni par une épine rénale ni par une malformation ou affection quelconque des voies urinaires.

Que conclure de ces quelques faits? Ce que tout clinicien sait parfaitement : qu'en matière de tuberculose, il faut toujours chercher des signes de certitude, et que, si ceux-ci font défaut, il est nécessaire de regarder si dans quelque autre organe on ne trouve pas la cause patente des symptômes présentés par le malade. Dans un certain nombre de cas, l'infection urinaire peut être cette cause. Il nous a paru utile de le rappeler.

ACTUALITÉS MÉDICALES

L'hépatite infectieuse aiguë et les affections qui la simulent.

S'appuyant sur plusieurs intéressantes observations, P. MAROGNA (*Rassegna internazionale di clinica e terapia*, juillet 1927) montre que le foie infectieux avec hépato et splénomégalie est, avec une acuité plus ou moins grande, fréquent au cours des maladies infectieuses. Parfois la localisation du germe est purement hépatique et provoque au niveau du foie le maximum de troubles pouvant aller jusqu'à simuler le tableau d'un abcès hépatique. Le plus souvent l'évolution se fait vers la guérison. Le foie infectieux ne serait donc qu'un anneau dans la chaîne des infections à localisation hépatique, de la simple congestion jusqu'à la cirrhose. Dans les cas d'évolution vers la guérison, la biopsie, effectuée au cours de laparotomies exploratrices, a montré que les lésions histologiques se limitaient à une inflammation et à une dégénérescence qui ne compromettaient pas définitivement les éléments du foie et pouvaient évoluer vers la *restitutio ad integrum*.

Dans les cas plus graves, où persiste le processus infectieux, l'évolution se fait vers des formes plus complexes qui peuvent aboutir à la cirrhose. Dans une des observations en particulier, une hépatite infectieuse à staphylocoque blanc évolua vers une maladie de Hanot caractérisée. Le foie infectieux simulant l'abcès n'est pas diffé-

renciable cliniquement, en dehors des examens biologiques, de l'abcès hépatique vrai, ni des autres affections qui peuvent prendre le même aspect, telles que kyste hydatique suppuré, syphilis hépatique, néoplasmes divers, hépatomégalies de la typhoïde, des paratyphoïdes, de la fièvre de Malte, de l'amibiase. L'auteur rapporte plusieurs cas de ces diagnostics difficiles dans lesquels on ne put conclure qu'après laparotomie exploratrice.

JEAN LEREBOULLET.

Thérapeutique insulinique d'hypernutrition.

L. CANNAVO (*Riforma medica*, 17 octobre 1927) rapporte le cas de deux malades traités par l'insuline à des doses allant jusqu'à 50 unités. Il s'agissait d'un malade atteint de gastrite éthylique et d'une convalescente de pleurésie. L'auteur obtint en une vingtaine de jours une augmentation de poids de 4 à 5 kilogrammes. Il fait remarquer que cette thérapeutique, particulièrement indiquée toutes les fois que l'on veut obtenir une rapide augmentation de poids chez un organisme affaibli, est absolument inoffensive si elle est conduite prudemment. Elle ne nécessite pas de recherches particulières de laboratoire car, pendant tout le traitement, le taux de la glycémie reste dans les limites de la normale. De même, il n'est pas nécessaire d'instituer un régime spécial : il suffit d'un régime abondant et riche en hydrates de carbone.

JEAN LEREBOULLET.

La glycémie et l'épreuve de l'hyperglycémie alimentaire dans les affections chirurgicales de l'appareil urinaire et dans les hypertensions.

Des recherches effectuées sur 14 malades, R. PECCO (*Riforma medica*, 14 octobre 1927) conclut que des lésions rénales graves, avec ou sans augmentation de la tension artérielle, peuvent ne s'accompagner d'aucune modification de la glycémie à jeun ou de la glycémie alimentaire ; il y a des cas dans lesquels ces deux facteurs sont altérés et il s'agit alors probablement d'un retentissement sur le foie ou le pancréas. Ces deux recherches, dit l'auteur, ne peuvent donc être d'aucune aide dans le diagnostic des lésions rénales, mais peuvent avoir une valeur pronostique aggravante. Enfin, chez quatre malades hypertendus sans lésion rénale, il n'a pas trouvé d'hyperglycémie à jeun, et chez un seul d'entre eux l'épreuve de l'hyperglycémie était légèrement altérée. Les altérations du mécanisme glyco-régulateur ne lui semblent donc pas sous la dépendance de l'hypertension, mais de ses complications pancréatiques ou hépatiques.

JEAN LEREBOULLET.

Le rétrécissement congénital de l'isthme de l'aorte.

Alors que cette affection est considérée généralement comme exceptionnelle, M. JEAN MORNET soutient, dans une thèse très documentée (*Thèse de Paris*, 1927), que son étude présente un réel intérêt, particulièrement dans les formes frustes. Du point de vue anatomique, on peut voir au niveau de l'isthme de l'aorte tous les degrés de rétrécissements, ils sont toujours liés à une malformation congénitale.

Le rétrécissement de l'isthme n'entraîne aucun signe fonctionnel, et en particulier aucune gêne des membres inférieurs. Le signe cardinal qui permet d'en faire le diagnostic pendant la vie est fourni par la comparaison du pouls radial avec le pouls fémoral. Ce dernier est affaibli, par rapport à l'autre ; il peut être en retard, dans les sténoses serrées, ou synchrone dans les sténoses larges ; enfin il existe une différence de plusieurs centimètres entre la tension au bras, et celle que l'on observe à la jambe, et qui est toujours abaissée. En outre, on peut entendre un souffle systolique à propagation généralement étendue, maximum au deuxième espace intercostal gauche, ou dans la région interscapulo-vertébrale gauche, et, parfois, une circulation artérielle périthoracique de suppléance.

Le rétrécissement congénital de l'isthme de l'aorte est souvent associé à d'autres lésions cardio-vasculaires qui en règlent le pronostic, car la sténose n'entraîne pas à elle seule l'insuffisance cardiaque Mais elle favorise l'installation d'une artérite chronique de l'aorte et de ses branches (d'où parfois ruptures vasculaires, ectasie), l'apparition d'endocardites malignes aortiques.

Le diagnostic du rétrécissement aortique repose essentiellement sur la comparaison des vaisseaux du membre supérieur et du membre inférieur : l'ectasie aortique, qui peut donner un syndrome identique, en sera facilement distinguée par la radioscopie.

FR. SAINT GIRONS.

Adénopathie bacillo-spécifique simulant la maladie de Hodgkin.

M. BUCCO (*Rinascenza medica*, 15 octobre 1927) rapporte le cas d'une jeune malade de vingt ans qui présentait un tableau clinique se rapprochant beaucoup de la maladie de Hodgkin : polyadénopathie formée de ganglions mobiles, de consistance élastique, poussées fébriles, rate palpable, examen du sang ne montrant aucune modification du nombre des globules, mais une éosinophilie à 6 p. 100 avec quelques formes jeunes. Pourtant un épanchement pleural à type lymphocytaire de la base droite d'une part, et une réaction de Wassermann fortement positive de l'autre, pouvaient déjà faire penser à la tuberculose et à la syphilis. Une biopsie trancha tous les doutes en montrant dans le ganglion des lésions de nécrose caséeuse avec cellules géantes tuberculeuses typiques associées à des lésions périphériques d'infiltration embryonnaire et de vasculite attribuables au tréponème. L'auteur conclut en montrant que dans des cas semblables la biopsie est un élément essentiel qu'il ne faut jamais négliger, étant donnée l'importance pronostique et thérapeutique du diagnostic.

JEAN LEREBOULLET.

Contribution à l'étude de l'épilation par les sels de thallium.

On sait à l'heure actuelle l'importance que prend dans certaines affections du cuir chevelu l'épilation permanente, et les conclusions du Dr DIEGO GARCIA ALONSO ont à ce sujet un intérêt très spécial (*Los Progresos de la Clinica*, octobre 1927). Les travaux de l'auteur peuvent se schématiser comme suit :

L'acétate de thallium *per os*, à la dose de 7 à 8 milligrammes par kilogramme de poids, produit à coup sûr une alopécie temporaire du cuir chevelu. Cette alopécie débute du dixième au douzième jour qui suit l'ingestion du médicament, elle est complète à la fin de la troisième semaine.

Il est constant d'observer que vers la sixième semaine après l'ingestion du médicament, les cheveux commencent à repousser : la repousse est complète vers la dixième semaine.

Les doses thérapeutiques de 7 à 8 milligrammes sont absolument inoffensives, et c'est tout au plus si l'on a pu noter quelques rares arthralgies, mais jamais il n'a été donné à l'auteur d'observer des intoxications.

L'organisme qui a été imprégné par une dose de thallium reste très longtemps sous l'influence du médicament, tellement que si le même malade absorbe deux doses dans la même année, il n'est pas rare de voir des signes d'intoxication grave se développer.

Les sels de thallium manquent complètement d'action sur les parasites eux-mêmes quels qu'ils soient, mais l'alopécie produite par l'ingestion a la plus heureuse influence sur l'évolution de l'affection cutanée en cours.

Dans certaines formes de lésions faviques, le rôle du thallium employé seul pour produire la dépilation est insuffisant et l'on est obligé de recourir en même temps à la radiothérapie, de façon à ne pas procéder à deux ingestions de sels de thallium.

L'intérêt de la méthode est sa très grande simplicité et le fait que jamais elle ne donne lieu à une alopécie définitive. Dans les grandes agglomérations, écoles, hôpitaux, etc., le procédé est d'un intérêt capital.

Quant au mécanisme d'action des sels de thallium, il est inconnu actuellement, mais il est très probable que l'action se produit au niveau du follicule pileux lui-même et au niveau des réseaux sympathiques périfolliculaires.

MÉRIGOT DE TREIGNY.

Occlusion intestinale aiguë après l'opération de Gjilliam-Doléris.

Toute opération intra-abdominale peut être suivie d'occlusion intestinale aiguë. EKKERT PETERSEN (*Acta obst. et gyn. Scandinavica*, vol. VI, fasc. 1, p. 13) a été frappé par un cas qui s'est produit après une ligamentopexie pour rétro-déviation par le procédé qui porte en France le nom de Doléris, à l'étranger celui de Gjilliam. Il a eu connaissance de deux autres cas au Danemark, l'un de Fjeldborg, l'autre d'Axel Klindt.

Il est certain que les ligaments ronds ramenés en avant à travers la paroi abdominale ménagent entre cette paroi et l'utérus d'une part, et latéralement d'autre part, des orifices où peut s'engager et s'étrangler une anse intestinale.

Pour n'être pas très fréquents, puisque de 1920 à 1926 au Danemark, sur 256 opérations de Doléris, Ekkert Petersen n'en a trouvé que 3 cas, ces accidents n'en constituent pas moins une complication avec laquelle il faut compter.

Dans la littérature étrangère on peut retenir encore les cas de Delle Chiaje, Watkins, de Harven.

On peut donc se demander s'il y a lieu de persister à pratiquer l'opération de Gjilliam et s'il ne vaudrait pas mieux l'abandonner complètement. C'est pour cette dernière solution que penche l'auteur, donnant la préférence à d'autres procédés opératoires, en particulier au raccourcissement des ligaments ronds par fixation rétro-utérine.

J. MADIER.

Traitement de la blennorragie chronique chez la femme par l'injection sous-cutanée de gonocoques vivants.

Les traitements locaux et la vaccinothérapie ne réussissent pas à venir à bout de la gonorrhée chronique de la femme. LŒSER a proposé un vaccin plus actif qui, lorsqu'il agit, demande cependant de longues semaines ; il traite maintenant la blennorragie chronique par une injection sous-cutanée unique d'une culture récente de gonocoques vivants prélevés sur un malade atteint de blennorragie aiguë (*The American Journal of obstetrics and gynecology*, t. XIV, n° 3, septembre 1927, p. 329-333). Voici comment il procède : le pus d'une blennorragie aiguë est mis en culture pure sur ascite et sang gélosés.

Sans attendre plus de vingt-quatre à quarante-huit heures, les amas de germes sont entraînés dans 3 centimètres cubes de sérum physiologique. Cette suspension est injectée à raison de 1/2 à 1 centicube, sous la peau de la région deltoïdienne. Peu importe le nombre exact de microbes, pourvu qu'il soit supérieur à 1 milliard et inférieur à 8 milliards.

Dans les vingt-quatre premières heures apparaît une rougeur intense ; le bras est douloureux, il y a de la céphalée, la température atteint rarement 38°. Puis tout disparaît ; seule persiste de l'infiltration localement, et parfois il se fait un petit abcès sans fièvre au point de l'injection.

Dès que la douleur du bras a disparu, la malade peut reprendre ses occupations.

N'appliquer ce traitement qu'aux malades qui depuis six à huit semaines n'ont subi aucun autre traitement. Éviter de l'employer chez des malades ayant une localisation en activité (glandes de Bartholin, rectum), au moment des règles ou aussitôt après une maladie aiguë. Pendant les quelques jours suivants on pourra trouver encore des gonocoques dans le mucus cervical, mais dans les tissus ils seront très rapidement tués et finiront bientôt par disparaître dans les sécrétions du col.

Habituellement une seule injection suffit et le résultat est acquis en huit à quinze jours.

Sinon on peut essayer une deuxième et une troisième injection, mais il est rare qu'elles agissent si la première a été inefficace.

Personnellement Lœser a traité 118 femmes et en a guéri 68 avec une seule injection et 5 avec deux ou trois injections.

Toutes ces malades avaient été traitées sans succès par des moyens locaux ou par la vaccinothérapie. Leur infection remontait parfois à plus de trois ans. En terminant, Lœser précise que son traitement n'est applicable qu'aux cas chroniques, c'est-à-dire vieux de plus de trois mois.

Depuis six ans que lui et ses assistants emploient ce traitement, plus de 300 injections ont été faites et il n'y a jamais eu d'autre accident que le petit abcès tardif dont il a été parlé plus haut.

J. MADIER.

Le Gérant : J.-B. BAILLIÈRE. 5760-28. — CORBEIL, IMPRIMERIE CRÉTÉ.

ÉLOGE DE POTAIN

PAR
H. VAQUEZ

Oublieuse des titres éphémères, la postérité n'apprécie l'homme qu'à ses mérites, et si elle n'est pas infaillible, elle est du moins impartiale. En ce qui concerne Potain, elle a confirmé le jugement de ses contemporains qui le mettaient déjà au rang des plus grands médecins.

Potain ne fut en effet qu'un médecin, mais il le fut dans la plus noble expression : oubli de soi-même, dévouement à la science et à ceux qui souffrent. La renommée qui lui vint par surcroît ne l'enorgueillit jamais ; il prisait plus un service rendu ou la solution d'un problème difficile : il y trouva la joie. A ceux qui, comme dit Pindare, épris de l'inconnu, rêvent de ce qui est au loin, sa vie rappellera que le bonheur est tout près et qu'il suffit pour l'atteindre de faire son devoir.

***

Pierre-Carl Potain naquit à Paris le 19 juiller 1825. Il appartenait à une lignée de médecins qui, de temps immémoriaux, avaient pratiqué la médecine et la chirurgie dans la bonne ville de Saint-Germain ou de Poissy. Déjà en 1662, un de ses aïeux exerçait la chirurgie. « Sans doute, disait-il, il devait y avoir quelque barbier à l'origine ; mais c'était trop loin pour le retrouver. »

Son père, rebuté par l'anatomie, était devenu directeur de la poste aux lettres de Saint-Germain, mais il s'était bien promis que son fils reprendrait les traditions de la famille. Comme ses ressources ne lui permettaient pas de subvenir aux frais de son éducation, il résolut de la faire à lui seul et, pour cela, de recommencer la sienne. « Pendant dix ans, racontait Potain, il consacra à cette entreprise tous les loisirs que lui laissaient ses occupations ; chaque jour, le bureau fermé, il me faisait mettre les livres sous le bras et m'emmenait dans la forêt, l'hiver, l'été, par la pluie, par la neige, quelque temps qu'il fît ; là, il me donnait la leçon, leçon de choses d'abord, puis de grammaire, puis de littérature, puis de tout enfin. On m'en voudrait de n'avoir point dit ce que je dois à un tel père. Ma mère, dont le souvenir me remplit de tendresse et de vénération, l'aidait à accomplir cette tâche en m'enseignant l'allemand que mon père ne savait pas. »

Grâce à cette éducation, dit Teissier dans les belle pages qu'il a consacrées à la biographie de notre maître commun, son enfance s'écoula heureuse ; il était d'une docilité parfaite, mais parfois distrait et rêveur et, dans les pages d'un journal où il tient compte de ses actes de chaque jour, il s'accuse lui-même de sa « musardise », se reproche de s'intéresser à trop de choses, à des travaux de menuiserie, où il était très habile, à la musique — il composait des mélodies avec l'un de ses amis, — au dessin, à la poésie même.

Ses humanités terminées, les inquiétudes vont commencer. Il lui faudra bien un jour ou l'autre passer son baccalauréat et, pour cela, aller à Paris, cette grande ville qu'il voyait non sans terreur du haut de la terrasse du château de Saint-Germain. Jugez de son émoi. Homme des bois, il ne s'imagine pas capable de répondre tout haut à des messieurs assemblés pour l'interroger. Cependant, comme il n'a pas d'autre alternative que de demeurer petit employé dans le bureau paternel ou de tenter la fortune de l'examen, il se décide et le voilà parti. A la porte de la Faculté, une première surprise l'attend. Il voit les candidats armés de volumineux dictionnaires ; lui ne s'en était jamais servi, car il lisait le latin à livre ouvert ; il en loue un pour faire comme les autres et il est à présumer qu'il n'en usa point. La liste des élèves admissibles paraît, son nom n'y figure pas. Quel déboire ! Il s'en allait tout confus quand on lui conseilla d'aller parler à l'appariteur. Celui-ci fait rechercher la copie : M. Cousin ne l'avait pas corrigée. Il la corrige et Potain est reçu. « Voilà comment, rappelait-il plus tard, ce brave B... contribua à me faire arriver à l'Institut, car je ne sache pas que l'Administration des Postes soit une voie qui puisse aisément y conduire. »

Le temps venu de choisir une carrière, Potain hésite à nouveau. Son goût pour les sciences exactes et pour la mécanique l'aurait dirigé vers l'École polytechnique, mais, pour répondre au vœu de son père, il se décide pour la médecine.

Sa bonne étoile le conduit à l'un des pavillons de l'ancienne École pratique, où se trouvaient deux jeunes étudiants, Lacaze-Duthiers et Axenfeld ; quelques années après, Parrot vint se joindre à eux et ils nouèrent une amitié indissoluble.

En 1848, Potain est nommé interne, le second de sa promotion, en même temps que Charcot, Vulpian et Trélat. L'épidémie de choléra, qui envahit Paris en 1849, le trouve à la Salpêtrière. Il y contracte la maladie et peut, heureusement, en guérir. En convalescence à Metz, il est une seconde fois atteint par le fléau ; il en triomphe plus difficilement et doit renoncer à accomplir sa troisième année d'internat dans le service de Piorry.

Dès cette époque, il se fait remarquer par les qualités qui devaient le distinguer par la suite.

Il est l'interne modèle, l'étudiant discipliné et laborieux, le camarade généreux et charitable qui inspire autour de lui le respect et l'affection.

Son internat terminé, l'inquiétude le reprend. Doit-il rester à Paris? Ne vaut-il pas mieux retourner tout simplement à Saint-Germain pour y mener, au milieu des occupations professionnelles, l'existence calme et paisible de ses ancêtres? Mais ses amis veillaient ; d'ailleurs, ce fut une de ses chances davoir toujours eu, aux diverses étapes de sa carrière, un ami plus diligent que lui pour le tirer de sa « musardise » de naguère, l'inciter à l'action et, au besoin, agir en son nom.

Une place de médecin-adjoint dans le service de Baillarger, à l'hospice des fous d'Ivry, étant devenue vacante, on l'offre à Axenfeld ; celui-ci se



P.-C. POTAIN.

récuse et engage Potain à se proposer. Baillarger l'accepte et Potain passa auprès de lui des années dont il se souvint toujours avec émotion. Là, il pouvait travailler à son aise, sa vie matérielle était assurée ; n'était-il pas logé, nourri, blanchi, chauffé, éclairé, ayant, en plus, des émoluments qui lui permettaient de contenter son goût pour la musique et de prendre un abonnement aux concerts du Conservatoire ! Tout ce qu'il a de reste il le donne ; ses camarades ne le sollicitent jamais en vain, et c'est en se privant qu'il subvient à ses propres dépenses.

S'il n'eût tenu qu'à lui, cette vie de « Crésus », comme il l'appelait et où il était riche surtout de la modicité de ses besoins, aurait duré toujours. Mais Axenfeld est là heureusement ; il le gourmande encore : « Reprends ta liberté, lui écrit-il, reviens ici, fais hardiment cette folie, je t'en supplie ! Redeviens le laborieux Carl, l'homme aux grandes liasses de notes, toutes écrites sur la moitié de pages toutes pareilles. »

En 1856, il quitte définitivement Ivry pour se livrer à ce qu'il nommait son « commencement de délire ambitieux ». Bientôt, il devient chef de clinique de Bouillaud. La carrière des concours lui est ouverte, il s'y lance en compagnie d'Axenfeld.

En 1861, il est nommé, en même temps, médecin des hôpitaux et agrégé de la Faculté. A partir de ce moment, comme il s'est imposé à ses juges, il va s'imposer à ses collègues, à ses élèves, à ses malades et devenir, suivant le pronostic de Trousseau, le premier clinicien de Paris.

En 1870, lors de l'année terrible, il est à l'hôpital Necker ; on le sollicite de diriger une ambulance ; il préfère s'engager et devient carabinier dans le 17e bataillon de marche, commandé par M. de Crisenoy. A ceux qui lui font respectueusement observer qu'il ne doit pas s'exposer ainsi, il répond qu'il entend faire tout son devoir. Il prend part aux combats de Vitry, de Buzenval, de Champigny et, quand il n'est pas de garde aux fortifications, il revient à l'hôpital pour soigner les malades et les blessés.

En 1876, alors qu'il était encore médecin de cet hôpital, il fut nommé professeur de pathologie interne et, peu de temps après, au départ de son ami Axenfeld, professeur de clinique.

En 1882, il passa à l'hôpital de la Charité, où il resta jusqu'à l'âge de la retraite.

En 1883, il avait été nommé membre titulaire de l'Académie de médecine et, en 1893, membre de l'Académie des sciences. Il est inutile de dire qu'il n'aurait jamais songé à cet honneur : il n'avait décidément pas cet art de se faire valoir qui, pour bien des gens, tient lieu de titres, encore moins celui de l'intrigue, et s'il s'y essaya parfois, non pour lui, mais pour les autres, il y fut toujours assez malhabile. C'est Lacaze-Duthiers qui l'engagea à se présenter. Jamais, lui disait-il, lors du banquet qui lui fut offert après sa nomination, jamais, depuis vingt-deux ans qu'il était à l'Institut, il n'avait vu une élection semblable. Le jour de la présentation, c'est-à-dire huit jours avant le scrutin, Potain n'avait visité que 12 membres sur 66. La notice de ses travaux ne fut distribuée que le lendemain de la discussion des titres. Il est néanmoins nommé à une écrasante majorité sans avoir connu les horreurs d'une candidature disputée, ni les choses élémentaires que doit savoir et mettre en pratique tout candidat. Mais lui n'ignorait pas ce qu'il devait à ses amis ; il en témoignait en termes charmants dans sa réponse à Lacaze-Duthiers. « N'est-ce pas vous qui m'avez créé la notoriété qui m'a conduit

où je suis? Bien souvent, j'ai été tenté de m'arrêter au bord de la route ; chaque fois votre ardeur m'a réveillé : j'ai ramassé mon bâton, j'ai repris mon chemin, car il n'en est pas de mauvais avec d'aussi bons compagnons. »

La physionomie de Potain a été bien souvent décrite. Certes, la nature ne s'était pas mise en frais pour lui. Un grand corps maigre, à demi voûté, d'apparence chétive ; une figure longue, ascétique, asymétrique, sillonnée de rides profondes et encadrée de favoris clairsemés ; un nez proéminent surplombant une bouche aux lèvres minces ; un crâne osseux, comme martelé, entouré d'une couronne de rares cheveux grisonnants et tombant sur la nuque. Mais, dans cette disgrâce, que de beautés plus précieuses que la beauté elle-même : une résistance physique à toute épreuve due à l'entraînement quasi spartiate de la jeunesse, un regard toujours pénétrant bien qu'un accident eût entraîné la perte d'un œil ; une ouïe restée jusqu'au dernier jour remarquablement fine ; on prétendit, il est vrai, qu'il était devenu sur le tard un peu dur d'oreille, mais c'était là propos de médisants qui eussent pris volontiers leurs désirs pour des réalités, et si parfois il semblait n'avoir pas entendu, c'est que cela n'en valait pas la peine. Enfin, ce qui illuminait ses traits et les rendait presque agréables, c'était l'expression de douceur et de constante indulgence qui les animait et extériorisait pour ainsi dire l'exquise qualité de son âme.

Ponctuel dans ses fonctions de médecin d'hôpital, comme dans toutes ses occupations professionnelles, Potain arrivait régulièrement dans son service le matin à huit heures et demie et procédait tout de suite à sa visite. Il passait devant chaque lit et répondait affectueusement aux malheureux qui semblaient quêter de lui un conseil, un encouragement, ne fût-ce qu'un regard. Il s'arrêtait plus longuement quand le cas était particulièrement intéressant. Là, il était plus à l'aise pour enseigner que dans l'amphithéâtre car, si son élocution était facile, claire et élégante, le timbre de sa voix, naturellement faible, s'accommodait mal d'un grand auditoire. Aussi, par nécessité comme d'ailleurs par goût, Potain préférait-il un cercle restreint d'assistants et d'élèves devant lesquels il pouvait parler sur le ton de la conversation. Il interrogeait alors les malades, faisait part, chemin faisant, à ceux qui l'écoutaient, de ses observations, les conviait à contrôler les signes qu'il avait notés, les remettait dans le droit chemin s'ils s'en étaient écartés et les conduisait par la main, pour ainsi dire, au but qu'il avait atteint lui-même. C'était la vieille manière ; il ne faut pas en médire, sous peine de nous dénigrer, car cette éducation « à la française » a formé nombre de médecins qui ont porté au loin le renom de notre pays.

Si l'on apprenait à l'entendre, on apprenait plus encore à le regarder faire, et c'était plaisir de le voir démêler de ses mains agiles l'écheveau embrouillé d'un diagnostic difficile. Ce soin méticuleux qu'il avait d'examiner était tout le secret du don d'infaillibilité qu'on lui prêtait volontiers. S'il le fallait — et il le fallait souvent, — il s'aidait d'un de ces appareils qu'il avait imaginés et dont il vérifiait lui-même l'exactitude. C'était généralement le dimanche — où il était plus libre — qu'il réservait à ces occupations. Ses élèves le savaient et ils savaient aussi que quand le maître avait quelque idée en tête ils devaient, ce jour-là, au moins pour la matinée, renoncer à tout projet d'escapade, mais ils en étaient bien dédommagés, car il leur livrait alors le meilleur de lui-même.

D'ordinaire, il quittait l'hôpital vers 11 heures, pour faire quelques visites puis, aussitôt après son déjeuner, il donnait ses consultations jusqu'à une heure avancée du soir, ou bien il se rendait à la Faculté pour le service des examens. Son indulgence y était proverbiale ; du reste, on connaissait sa façon d'interroger, le plus simple étant de le laisser répondre lui-même aux questions qu'il posait.

Le soir, après le dîner, il se remettait à l'ouvrage, relisait ses notes, préparait ses leçons et le travail du lendemain. Ou bien il réunissait autour de lui quelques amis et se plaisait à écouter avec eux les symphonies des grands maîtres : Bach, Mozart, Beethoven, etc. Il ne s'endormait jamais avant d'avoir relu quelques pages de ses auteurs favoris : Blaise Pascal, Paul-Louis Courier. Fidèle au souvenir de sa première éducation, il fut à plusieurs reprises le défenseur éloquent des littératures anciennes et de la culture intellectuelle qu'il jugeait nécessaires au futur médecin. « La connaissance des langues anciennes, disait-il, est indispensable, et leur étude possède une vertu éducatrice qu'on ne saurait trouver à aucun degré semblable dans aucune des études qu'on y voudrait substituer », et il ajoutait : « Le médecin étant par sa profession destiné à prescrire, à conseiller, à commander parfois au nom de l'hygiène, il ne peut le faire avec autorité qu'en raison d'une instruction supérieure, et il importe avant tout qu'il puisse le faire. » Ces paroles sont utiles à rappeler dans un temps où nous voyons trop souvent des élèves se soucier fort peu des règles élémentaires du langage et où certains maîtres

eux-mêmes écrivent dans un style que réprouveraient nos anciens.

Il allait ainsi, au cours de sa carrière, prêchant le bon exemple et répandant le bien autour de lui. Il conserva pour ses amis de la première heure une affection qui ne s'éteignit qu'à leur mort, et l'on sait qu'il pria Vulpian de le remplacer auprès du comte de Chambord, gravement malade, qui l'avait fait appeler, pour rester au chevet de Parrot et continuer à l'assister alors que nul soin cependant ne pouvait le sauver.

Les malheureux ne trouvaient jamais son cœur insensible et sa charité ne s'arrêtait que quand sa bourse était vide. On en a cité bien des exemples ; je n'en rapporterai qu'un dont j'ai été témoin. Pendant une de ses absences, j'avais dû, pour le bon ordre du service, demander le déplacement d'une surveillante qui avait commis une faute grave. Quand il fut de retour, je l'informai de ma décision et lui demandai de la confirmer. Il fit venir la surveillante, l'admonesta sévèrement et lui déclara qu'elle devait en effet demander son changement, puis, lui glissant quelques billets dans la main, il ajouta : « Je sais que cela vous causera des frais ; voici pour y pourvoir. »

A la fin de décembre 1900, Potain atteignit l'âge de la retraite. Il en conçut un profond chagrin, et ceux qui assistèrent à sa dernière leçon le comprirent à son émotion. Le jour du départ, il nous serra la main sans rien dire ; quelques larmes coulèrent sur son visage.

Le 1er janvier 1901, Teissier et moi, nous allâmes comme d'habitude lui présenter nos vœux. Le voyant triste, nous tachâmes de le réconforter, lui rappelant que Marey se faisait une joie de travailler désormais avec lui et qu'il était assuré de trouver auprès de nous, pour continuer ses recherches, l'accueil que des fils doivent à leur père. Suivant la coutume ancienne, il nous embrassa puis, après nous avoir remerciés et comme s'il avait eu un sombre pressentiment, il ajouta : « Non, voyez-vous, c'est bien fini, quand la fonction est éteinte, l'organe doit disparaître. »

Quelques jours plus tard, se sentant un peu souffrant, il s'était couché plus tôt que d'ordinaire. Vers minuit, son domestique entra dans sa chambre et vit qu'il ne respirait plus. Il s'était éteint discrètement, comme il avait vécu, et la mort lui avait été plus douce encore que la vie.

Le 8 janvier, nous le conduisîmes à sa dernière demeure. Une foule émue et silencieuse entourait son cercueil ; la douleur était unanime et sincère, et l'on écrivit sur lui cette belle phrase : « Paris serait couvert d'un crêpe si chacune des familles où le Dr Potain apporta la confiance et la vie, prenait le deuil ce soir. »

***

L'œuvre de Potain fut comme le reflet de sa vie toute de discipline, de méthode et de probité. Si son nom n'éveille pas le souvenir d'une de ces théories fastueuses qui, trop souvent, après avoir auréolé pour un temps le front de leur auteur, tombent avec lui dans un oubli commun, il est du moins celui d'un homme qui n'a rien dit, rien écrit qu'il n'ait prouvé. Ses découvertes ont pu être modifiées ou complétées, elles n'ont pas été formellement controuvées. C'est qu'elles étaient non le produit d'une imagination portée à voir les choses comme on les voudrait plutôt que comme elles sont, mais la conclusion logique d'une longue et minutieuse observation. Potain fut en effet un grand observateur ; il en avait toutes les qualités : l'attention, la patience, l'absence d'idées préconçues ; il savait, comme le veut Bacon, examiner les faits « l'œil non humecté par les passions humaines ». Ce don de la patience, il l'avait au plus haut degré et répétait sans cesse qu'en médecine, science décevante entre toutes, il ne faut jamais se hâter d'affirmer. Le physicien, le physiologiste ont des ressources que le médecin n'a pas. Ils peuvent à volonté forcer la nature à reproduire le phénomène qu'ils désirent contrôler ; le médecin doit l'attendre de son caprice, un symptôme, une maladie fortuitement observée ne réapparaissent parfois qu'après des mois, des années, toute une vie peut-être. Potain savait attendre, et c'est ce qui explique qu'il a peu écrit. Occupé qu'il était à étudier les signes par quoi les maladies se révèlent à nous et persuadé que, suivant la remarque de Cl. Bernard, l'introduction de méthodes nouvelles est suivie de progrès dans la partie de la science qu'elles intéressent, il consacra tous ses soins à perfectionner les procédés d'examen et à en inventer. C'est en cela qu'il a excellé et qu'il a bien mérité de la médecine.

A l'époque où Potain commençait sa carrière hospitalière, les moyens d'exploration étaient peu nombreux. Comme au temps de Laennec, ils se réduisaient à l'inspection du malade, à la palpation, la percussion et l'auscultation. On proclamait volontiers qu'ils étaient suffisants et qu'il n'était pas besoin d'en inventer d'autres. Aussi l'introduction de procédés nouveaux était-elle mal accueillie. Pendant longtemps, on réprouva l'emploi du thermomètre comme venant compliquer sans profit l'œuvre du médecin. On s'interdisait tout commerce avec ces gens de laboratoire, parents pauvres des praticiens, qui n'avaient même pas accès auprès du malade et dont, par conséquent, il n'y avait rien à attendre. Les phy-

siologistes étaient particulièrement honnis, la méthode expérimentale qu'ils prétendaient introduire dans la médecine étant absolument contraire à son esprit : qui les écoutait était perdu pour elle.

Or, Potain avait de bien mauvaises fréquentations! Ses amis, ses conseillers, ceux dont il prisait les avis et qui souvent sollicitaient les siens, c'étaient Lacaze-Duthiers, un naturaliste, Marey, François Franck, Malassez, des expérimentateurs, des physiologistes ! Il prenait plaisir à aller les trouver dans leur laboratoire ; eux, à leur tour, venaient à l'hôpital ; Marey, de sa voix nasillarde, interrogeait Potain sur des sujets de médecine ; Potain lui demandait des éclaircissements sur certains points de physiologie. Rangés auprès de ce grand physiologiste et de ce grand médecin, nous les écoutions en silence, sentant qu'ils réalisaient à eux deux ce que n'avaient pas connu nos anciens et qui était en train de rénover la médecine : l'union de la clinique et du laboratoire.

Cette union, Potain la jugeait indispensable. Ce fut la pensée de toute sa vie et il l'exprima non seulement par des paroles, mais aussi par des actes. En 1862, alors que, jeune agrégé, il remplaçait un professeur à l'Hôtel-Dieu, il demande la création d'un laboratoire dans le service de la clinique. C'était une innovation, disons plus, une révolution, et personne n'y avait encore songé. L'administration en fut tout émue. Accéder à la prière de Potain, quel fâcheux précédent ! N'était-ce pas ouvrir la porte à bien des abus? Potain, prévoyant l'objection et une autre qu'on pourrait lui faire, à savoir la suppression d'un lit de malade, offrit de prendre à sa charge les frais d'achat et d'entretien des instruments, ou de payer le prix de la pièce ou d'un autre lit, laissant à l'Assistance publique le choix du mode de compensation qui lui paraîtrait le meilleur ; puis il ajouta malicieusement — c'est encore notre collègue Teissier qui l'a conté — : « Le précédent ne sera pas à craindre, car si l'Administration veut bien accepter le principe de cette compensation pécuniaire, il est à présumer qu'elle n'aura pas à redouter un grand nombre de demandes de ce genre. »

Trente ans plus tard, sa foi dans les ressources du laboratoire est restée la même. La radiologie vient de naître et ses pas sont encore bien incertains. Si on la croit capable de préciser le siège d'une lésion du squelette, on ne pense pas qu'elle soit jamais d'un utile secours pour l'examen des organes internes. Qu'importe, dit Potain, et, avec le même enthousiasme que jadis, il adjoint à sa clinique un service de radiologie où il s'efforce de reconnaître, au milieu d'images confuses, la silhouette de ce cœur dont, depuis tant d'années, il cherchait à pénétrer les secrets.

En 1863, Marey avait réalisé l'inscription du pouls au moyen du sphygmographe. Cette découverte fut accueillie par les uns avec indifférence, comme à l'ordinaire, par d'autres avec un enthousiasme un peu irréfléchi. Lorain fut de ceux-là. En 1870, il fit paraître un livre sur *le Pouls*, où il prétendait régler, une fois pour toutes, grâce à des documents soi-disant irréfutables, une question en litige depuis longtemps. En réalité, les tracés dont il faisait état n'en apprenaient pas plus que le palper de l'artère, et Lorain perpétuait, sans s'en douter, une erreur, vieille de plus de vingt siècles et trop commune encore de nos jours, celle d'accorder une valeur à l'étude isolée du pouls et de sa forme. Cela le conduisit à de singulières aberrations, ce qui montre, comme le disait Potain, qu'il est imprudent de mettre des instruments de précision entre les mains de gens qui ne savent pas s'en servir.

Lui ne s'y était pas trompé. Il avait vu tout de suite que l'unique et véritable intérêt présenté par le sphygmogramme étant de fixer et d'objectiver par une courbe un phénomène essentiellement transitoire, il fallait le considérer non dans sa forme, mais comme un repère permettant de comparer les battements de l'artère avec les événements qui se passent concurremment dans le cœur et dans les veines. Dès lors, l'avenir de la méthode graphique était dans l'inscription simultanée des mouvements de ces divers organes, seul moyen de connaître le fonctionnement normal et pathologique de l'appareil circulatoire. L'instrumentation faisait, il est vrai, défaut ; avec son ingéniosité habituelle, Potain l'édifia de toutes pièces ; pendant toute sa vie, il s'appliqua à en tirer parti et ses élèves évoquent encore avec respect la figure de leur maître, penché sur un malade, une main posée sur l'entonnoir de verre destiné à recueillir les soulèvements des veines, l'autre sur le cardiographe, silencieux, insouciant de l'heure et attentif seulement aux tracés qui s'inscrivaient sous ses yeux.

Il résolut ainsi un grand nombre de problèmes, précisa les rapports de l'insuffisance tricuspidienne avec les troubles de la circulation, décrivit les battements anormaux du foie, distingua les diverses variétés du bruit de galop et expliqua le mécanisme du choc de la pointe. Depuis, nos instruments se sont très perfectionnés et l'on en a inventé de nouveaux. L'anatomie et la physiologie ont fourni des notions que Potain ignorait

et qui ont permis d'élucider des sujets qui le passionnaient, mais il serait injuste d'oublier que c'est à lui que nous devons l'emploi en clinique d'un procédé d'exploration infiniment précieux.

Une autre question qui l'intéressa particulièrement fut celle de la mesure de la pression du sang dans les vaisseaux. Vierordt en avait indiqué le principe et Marey le moyen de l'évaluer qui est d'observer l'amplitude des oscillations provoquées dans une masse liquide où l'on plonge un segment de membre. Ces recherches n'avaient conduit, en médecine, à aucun résultat pratique. On avait bien essayé d'utiliser à cet effet le bouton du sphygmographe, des leviers ou des ressorts, mais Potain jugea bien vite que ces procédés étaient défectueux. En effet, l'énergie déployée par une artère contre l'appareil qui la presse dépend pour une part de la pression du sang, pour une autre de l'étendue du vaisseau qui supporte l'appareil, toutes conditions qui échappent à l'appréciation.

Les choses en étaient là quand von Basch eut l'idée, pour supprimer ces causes d'erreur, de revenir à la suggestion de Marey. Il se servit d'une pelote appliquée sur l'artère et contenant un fluide soumis à une pression constante. La trouvaille était ingénieuse, mais sa réalisation imparfaite ; l'appareil de von Basch était lourd, encombrant et d'un maniement difficile.

Potain apprit alors « avec joie », suivant son expression, qu'il existait enfin un instrument dont le principe était à l'abri de toute critique. Il le perfectionna et dota la clinique de ce sphygmomanomètre portatif et élégant qui, pour toute une génération médicale, a été aussi indispensable que le thermomètre. Aussi peut-on dire que c'est lui qui construisit le premier sphygmomanomètre maniable.

Son emploi a mis Potain sur la voie de nouvelles découvertes. Il lui a permis notamment de montrer la réalité de l'hypertension artérielle au cours du mal de Bright, soupçonnée par Traube, de la déceler dans d'autres états pathologiques comme le saturnisme et de prouver que c'était à elle et non au fonctionnement défectueux du rein qu'il faut attribuer l'hypertrophie du cœur presque constante au cours de la sclérose rénale.

Les malades du sang ne sollicitèrent qu'indirectement son attention et il étudia surtout leurs rapports avec les souffles vasculaires, mais il y intéressa Malassez, alors son interne. Celui-ci, trouvant que l'appareil dont il se servait pour la numération des globules ne lui donnait pas satisfaction, lui en fit part. Tous deux se mirent à la besogne et Potain réalisa de ses mains — les constructeurs y ayant renoncé — cet ingénieux mélangeur qui complète si heureusement l'hématimètre de Malassez.

Enfin, pourquoi tairais-je la gratitude toute particulière que je lui dois pour m'avoir encouragé vingt-cinq ans plus tard dans mes recherches sur les polyglobulies et engagé à publier, en s'effaçant, la première observation d'une affection dont l'avenir a montré la réalité et la fréquence?

C'est qu'il n'était pas de ces maîtres égoïstes qui réclament plus que leur dû et n'admettent point qu'il puisse éclore à leur ombrage des travaux dont ils n'aient pas au moins une part de propriété. Son ambition à lui était d'éveiller les bonnes volontés, d'aider les jeunes de ses conseils, de participer à leur labeur, ne se réservant le cas échéant, et encore fallait-il l'en prier, que le titre modeste de collaborateur. S'ils réussissaient, leur joie était la sienne. « Bien que je sois loin, écrit-il, de vouloir me faire un mérite de l'œuvre des élèves qui m'entourent, rien ne saurait m'être plus agréable que cette publication en commun des travaux que nous avons faits côte à côte, pour lesquels nous nous sommes mutuellement entr'aidés et qu'une affection réciproque a entourée des plus chers souvenirs. »

Si adonné qu'il fût, en raison de ses préférences personnelles et de ses tendances physiologiques, à l'étude des maladies de l'appareil circulatoire, Potain n'était pourtant pas ce qu'on appelle de nos jours du nom déplaisant de spécialiste. Il n'admettait ni le mot ni la chose, profitable peut-être au médecin mais assurément pas au malade, et sa curiosité, toujours en éveil, l'entraînait bien souvent à des incursions dans des domaines qui ne lui étaient pas familiers ; il suffisait pour cela qu'il pensât y trouver matière à son instruction et à celle de ses élèves. Aussi est-on frappé, quand on voit la liste des mémoires ou des leçons publiées parfois à son insu, de la diversité des questions qu'il a abordées. Il n'est guère de sujet touchant la pathologie de l'appareil respiratoire, digestif ou nerveux, la thérapeutique, l'hygiène, qui ne l'ait intéressé. Là encore, il n'est pas rare qu'en le lisant, on fasse d'heureuses rencontres.

N'a-t-il pas marqué son empreinte sur la nosographie des maladies du poumon par son étude si complète de leurs formes congestives? Ne l'a-t-il pas marquée plus encore par l'aspirateur dont il a doté la médecine? Dieulafoy, alors son interne, avait découvert par hasard l'aspiration. Potain fut immédiatement frappé de l'intérêt de cette nouvelle méthode. Heureux et fier de la bonne aubaine qui venait d'échoir à son élève et désireux comme à son habitude de faire valoir ses mérites, il s'associa à lui pour l'aider de son expé-

rience. Plus expert dans l'art de perfectionner un instrument, il construisit celui qui porte son nom et qu'il a fait du coup si parfait qu'on l'a bien souvent imité depuis sans le surpasser. Comme je le pressais, non de le faire breveter — l'idée ne m'en serait pas venue et encore moins à lui — mais d'en déposer la marque pour éviter qu'on lui attribuât des appareils défectueux : « Non, me dit-il, cela pourrait restreindre l'emploi de l'aspiration et porter préjudice aux malades. »

Une fois de plus, l'emploi d'un procédé nouveau le mit sur la voie d'une découverte thérapeutique qui devait avoir par la suite une singulière fortune. Un malade tuberculeux était porteur d'un pneumothorax et d'un épanchement considérable. Vu la gêne extrême de la respiration, Potain fit la thoracentèse avec son aspirateur en soustrayant complètement le liquide puis, avec un autre appareil qu'il avait imaginé à cette occasion, il remplaça le liquide par de l'air introduit au fur et à mesure, de façon à éviter l'expansion du poumon. L'opération fut renouvelée trois fois dans les cinq mois qui suivirent. Les signes d'épanchement disparurent en même temps que les signes cavitaires jusque-là des plus accentués. Les crachats, devenus fort rares, ne contenaient plus de bacilles; l'appétit était revenu ainsi que l'embonpoint. La même intervention, pratiquée chez deux autres malades, fut suivie de résultats tout aussi satisfaisants. Voici donc, rapportés avant la lettre, pour ainsi dire et sans y prendre garde, les premiers faits indiscutables de l'heureuse influence de la collapsothérapie sur l'évolution de la tuberculose pulmonaire.

Même aperçu ingénieux en pathologie nerveuse. Pour sacrifier au goût du jour, Potain publia quelques leçons sur l'hystérie. Toutefois, il n'en était pas dupe et, sans s'élever ouvertement contre l'opinion courante, il ne manquait pas de signaler que la part de suggestion — si lumineusement mise en valeur depuis par Babinski — n'était probablement pas négligeable. Il en donna un jour une élégante démonstration à propos d'un malade atteint à la fois d'intoxication saturnine et d'hémianesthésie, ce qui, à l'époque, était d'une extrême fréquence. Je demandai à Potain l'autorisation de tenter le transfert au moyen d'un des deux aimants que possédait le service. Il y consentit et ajouta avec une sorte de sous-entendu : « Ne manquez pas de prendre le plus gros aimant. » Le lendemain, le miracle s'était opéré ; l'hémianesthésie avait changé de côté : « J'y comptais bien, et, ajouta-t-il en souriant, cet aimant n'est pourtant pas aimanté. »

C'est encore à l'occasion de ces malades et d'autres atteints d'affections diverses du système nerveux que, pour mesurer les températures locales, il construisit un petit thermomètre extrêmement sensible, d'une lecture facile et d'une précision absolue. Chose curieuse, aucune de ces inventions, dont il aurait pu se faire un mérite, n'est signalée dans l'exposé de titres qu'il présenta lors de sa candidature à l'Institut, tant il lui paraissait naturel qu'un médecin ayant besoin de procédés nouveaux les empruntât au laboratoire ou les réalisât lui-même.

Ce travailleur infatigable fut un écrivain discret. C'est qu'il craignait de se prononcer prématurément ou d'avancer des choses sans en être bien sûr : à ce prix-là, combien écriraient moins ou même pas du tout ! Quelques lignes de la préface d'un travail commencé en 1864 et publié seulement en 1893, témoignent à cet égard de sa timidité excessive et de sa conscience. « Si, dit-il, j'ai tant tardé à traiter ce sujet à mon tour, c'est de propos très déterminé. Je ne le regrette ni ne m'en excuse, étant très convaincu que je ne pouvais rendre plus grand service à la science que d'arrêter ma plume jusqu'au moment où j'aurais la connaissance entière des choses dont je voulais écrire. » Mais quand il s'y résolvait, c'était dans de courts mémoires qui sont des modèles d'exposition, de clarté et — ce qui ne gâte rien — de style. S'il était peu prolixe, ce n'était pas par indifférence pour les travaux des autres dont il savait, le cas échéant, souligner la valeur, mais il lui répugnait d'être de ces auteurs dont parle Sénac, qui ne pensent qu'à nous donner le journal de leurs lectures, à entasser des époques, des noms, des chiffres, et qui croient être riches parce qu'ils connaissent la source des richesses. Sa manière à lui, elle est tout entière dans un petit travail publié en 1867 sur les mouvements et les bruits qui se passent dans les veines. Le thème brièvement exposé, des documents bien choisis avec l'interprétation qu'ils comportent, à peine deux ou trois citations indispensables, les conclusions : c'est net, c'est propre, il n'y a pas de bavures. En quelques pages, la question est réglée, et si bien qu'on n'y a plus touché.

Nous ne possédons de Potain que deux ouvrages de longue haleine : ses leçons cliniques de la Charité, parues en 1894, suivies de mémoires sur les souffles cardio-pulmonaires et sur le choc de la pointe du cœur, et un livre sur la pression artérielle.

C'est sur ma demande qu'il consentit à publier ses leçons cliniques, et je lui offris de les rédiger sous sa direction. Je ne savais pas à quoi je m'engageais. Potain commença par me donner rendez-

vous pour le lendemain matin, à 5 heures, afin, me dit-il, d'être plus tranquilles et de mettre la chose en train. Bientôt, je connus par lui la hantise de l'expression juste, du mot qui n'en dit pas assez ou qui en dit trop, des pages revisées, raturées, rayées ; je m'étais mis sous la férule paternelle mais inexorable d'un homme bien difficile à contenter. De son côté, il relisait ses notes, vérifiait ses tracés, s'appliquant, comme il me l'écrivait, à ne rien faire de « chic ». C'est ainsi qu'il passa à Uriage ce qu'il appelait ses vacances, ses seules promenades étant d'aller au matin à la poste chercher ses épreuves et de les rapporter le soir.

Ces leçons cliniques de la Charité sont une belle démonstration de l'influence de nouvelles méthodes d'exploration sur les progrès de la médecine. Comparons-les à celles de Bouillaud, qui pourtant, lui aussi, fut un maître. Bouillaud, tout à son affaire qui est de prouver l'existence de l'endocardite, d'en préciser les causes, de décrire les altérations auxquelles elle donne lieu, n'a l'œil fixé que sur le cœur ; le syndrome morbide lui échappe ; à peine signale-t-il la coexistence avec la lésion, de l'œdème, de l'hydropisie, de l'essoufflement, des crachements de sang, au total de guère plus que du temps de Sénac : la cardiopathie valvulaire reste son seul objectif. Avec Potain, c'est le domaine tout entier de la circulation qui s'ouvre ; le système artériel, les veines périphériques et viscérales s'animent sous nos yeux ; on les voit participer à la souffrance du cœur, réagir à leur tour et provoquer des perturbations secondes dans le fonctionnement des organes. Potain s'élève de la notion de lésion à celle de maladie ; le sémiologiste est devenu clinicien.

Je n'en citerai qu'un exemple : il concerne le rétrécissement mitral. Alors que Duroziez s'était contenté d'introduire dans sa symptomatologie une onomatopée, ingénieuse à vrai dire, mais bien faite pour dérouter les novices qui ont trop de foi en elle, Potain, sachant que la clinique se fait, non avec des mots — il y a longtemps que le poète de la jeunesse est mort en lui — mais avec des documents, précise chacun des signes, montre leur mécanisme, leur importance diagnostique et pronostique, et donne de cette maladie une édition *ne varietur* — si tant est qu'il puisse en exister en médecine. Par là, il mettait en action ce qu'il se plaisait à rappeler, à savoir que la sémiologie ne consiste pas seulement à constater les signes, mais qu'elle consiste également à connaître le parti qu'on en peut tirer.

Puis, envisageant les choses de plus haut encore, Potain montre que les maladies du cœur ne dépendent pas uniquement des lésions dont il peut être le siège. N'a-t-il pas d'autres raisons de souffrir? S'il donne la vie à tous les organes, il en est à son tour solidaire. Que l'un d'eux soit troublé dans son fonctionnement, il le sera également ; et c'est un chapitre nouveau qui s'offre à nos méditations : l'influence des lésions du poumon, de l'estomac, du foie, des reins sur le jeu de la circulation, tout cela exposé avec une telle évidence et une telle clarté qu'on est surpris que ses devanciers n'y aient pas songé.

Le plus important des mémoires contenus dans ce volume est consacré aux souffles cardio-pulmonaires. Question passionnante entre toutes ! Un sujet est porteur d'un souffle dans la région du cœur. A-t-il une lésion? N'en a-t-il pas? Dans un cas, c'est une menace, sinon pour le présent, du moins pour l'avenir ; dans l'autre, c'est la sécurité. Potain s'en préoccupa dès 1860, et il espéra d'abord trouver un caractère unique, un bon signe qui permît d'en décider, puis s'étant convaincu qu'il n'en existait pas, il reprit la question à pied d'œuvre. Il analysa d'innombrables observations, contrôlées le cas échéant par l'autopsie, s'aida des moyens d'exploration les plus divers, fit appel à l'expérimentation sur les animaux et construisit pour cela des appareils spéciaux. Les années passaient, sa conviction n'était toujours pas faite. C'est seulement en 1894 qu'il se décida à la faire connaître. Sa conviction ! Comment ne pas la partager après avoir lu ce mémoire où tous les termes du problème sont envisagés avec un soin méticuleux : réalité et fréquence des souffles anorganiques ; raisons qui font croire qu'ils naissent dans le poumon : étude, négligée depuis Harvey, des mouvements de la surface du cœur ; preuves expérimentales et cliniques de l'existence de ces souffles et de leur mécanisme présumé : moyen de les différencier des souffles organiques. Aucune part n'est laissée à l'hypothèse, encore moins à la fantaisie ; rien que des faits dûment établis. C'est un théorème dont la solution est prévue avant qu'elle soit énoncée. Tout ce que Potain a dit là est vrai, mais peut-être n'a-t-il pas tout dit, dans l'ignorance où l'on était, de son temps, des souffles fonctionnels. Toutefois, on peut leur faire une place dans l'édifice sans que sa solidité en soit ébranlée. Ainsi fut résolu un problème qui avait rebuté Laennec lui-même.

Son livre sur la pression artérielle était écrit en entier de sa main lorsqu'il mourut. S'il en différa la publication — dont Teissier prit soin, — ce fut en raison de ses scrupules coutumiers. Avant de traiter un sujet nouveau pour le médecin,

il voulait être assuré de le bien posséder lui-même et, à sa dernière heure, il hésitait encore. Quel exemple pour ceux qui en ont parlé après lui ! Dans la hâte d'informer le monde du résultat soi-disant sensationnel de leur labeur, ils ont encombré la littérature médicale d'un fatras de travaux où, pour un qui est bon, beaucoup ne valent rien ou pas grand'chose. Qu'ils lisent donc ce petit livre vieux de vingt-cinq ans. Ils y apprendront l'art d'exposer une question difficile, celui de tirer parti de très maigres ressources, et ils y trouveront peut-être une idée à laquelle ils n'avaient pas songé.

Voyez avec quelle prudence procède Potain. Allant du connu vers l'inconnu, il part de la physiologie pour aborder ensuite le terrain mouvant de la clinique. Il sait que l'appareil dont il se sert ne permet d'évaluer que la pression maxima, aussi ne lui fait-il rien dire de plus. La pression minima, il l'obtient pas un calcul ; ce n'est pas encore assez ; alors, visant du premier coup le centre de la cible, il écrit ces lignes — je ne résiste pas au plaisir de les lire, car elles disent tout, et puis, il me semble l'entendre encore — : « La force en vertu de laquelle le sang circule à travers l'organisme et qui surtout nous intéresse, étant après tout la somme de ces pressions successives et variables que représentent à merveille les oscillations de la courbe sphygmomanométrique, leur moyenne est ce qu'il importerait de connaître et qui pourrait donner une idée plus juste du travail utile qui s'accomplit dans le « système artériel. » La pression moyenne, voilà la vérité ! Qui donc, hormis les physiologistes, y avait pensé avant lui; qui, après, en a compris l'importance? Bien plus, il tente de la mesurer. Pour cela, unissant les méthodes graphiques et la sphygmomaom étrie, il construit une figure géométrique d'où, par un simple calcul de proportion, il déduit la pression cherchée. Imagination, dira-t-on? Non pas, le principe est vrai, la figure correcte, le calcul exact et, pour aboutir, il n'y aurait qu'à reprendre, avec nos procédés plus parfaits, la question au point même où l'a laissée Potain. N'avais-je pas raison de dire que ce livre est encore d'actualité? Il nous donne par surcroît une leçon d'humilité puisque, plus de vingt-cinq ans après la mort de son auteur, nous n'avons pas résolu le problème dont il avait posé les termes.

Ses autres recherches ont fait l'objet de mémoires présentés à diverses sociétés ou de leçons rédigées, soit par lui-même — on les reconnaît facilement — soit par des rédacteurs bien intentionnés mais parfois maladroits. On en avait publié une entre autres où sa pensée était tellement défigurée que je lui demandai d'en désavouer la paternité. « Pourquoi faire de la peine à l'auteur? me répondit-il ; il s'apercevra bien assez tôt que son travail est mauvais. »

Nul doute qu'il n'eût songé un jour ou l'autre à réunir en volume ces enfants égarés de son expérience ; on aurait vu alors quel médecin complet il était. Il en avait d'ailleurs exprimé l'idée en 1894, dans la préface de son livre de cliniques. Arrivé à une certaine période de l'existence, il ne pouvait guère se permettre de longs espoirs. Pourtant, il ne renonçait pas à faire pour d'autres parties de la pathologie, ce qu'il avait fait pour les maladies du cœur. Peut-être a-t-il mieux valu qu'il n'ait pas réalisé ce projet, ses travaux n'en ont que plus de cohésion et suffisent à sa renommée. La gloire qui lui est assurée est d'avoir ouvert dans la cardiologie un sillon qui s'est progressivement élargi sous ses pas. Il a si bien préparé le terrain que la génération suivante n'a eu qu'à y semer le grain pour le voir lever. Jamais, au cours de sa carrière, il n'en tira vanité, mais puisse-t-il au moins, à ce moment suprême où l'homme qui va mourir embrasse, paraît-il, d'un dernier regard le chemin parcouru, puisse-t-il avoir eu alors la fugitive et consolante vision de laisser après lui un exemple et une œuvre.

Je remercie l'Académie de m'avoir donné l'occasion de tresser cette guirlande de souvenirs à la mémoire de mon maître vénéré et de louer en son nom l'homme savant et bon que fut Potain, honneur de la médecine et de notre Compagnie.

L'ACTIVATION DE LA SYPHILIS PAR LE TRAITEMENT ANTISYPHILITIQUE

PAR

G. MILIAN

Médecin de l'hôpital Saint-Louis.

Un de mes collègues, distingué neurologiste, me disait il y a quelque temps :

« La thérapeutique de la syphilis est réellement décevante et vous rend à chaque instant bien sceptique sur les résultats qu'elle est capable de donner.

— En quoi, lui dis-je, et pourquoi parlez-vous ainsi?

— Il y a quelques mois, répondit-il, je fus consulté pour une jeune femme de trente-cinq ans, fille de paralytique général, qui présentait depuis son plus jeune âge des migraines extrêmement violentes qui l'obligeaient à se mettre au lit pendant vingt-quatre ou quarante-huit heures au moins tous les quinze jours. Son médecin, soupçonnant chez cette femme des migraines de nature syphilitique, conseilla au mois de juin, l'an dernier, un traitement antisyphilitique et cette jeune femme reçut une douzaine d'injections de cyanure intraveineuses à 1 centigramme. A la grande stupéfaction de tous, les migraines disparurent comme par enchantement et ne revinrent plus. Il y avait donc là un résultat intéressant, merveilleux, mais l'évolution ultérieure fut déplorable, au point que je me demande s'il n'eût pas mieux valu laisser vivre cette femme avec ses migraines. Celle-ci reçut à nouveau quelques injections de cyanure et partit en vacances, et ne revit plus son médecin avant le mois d'octobre ou de novembre. Or, chose terrible, cette jeune femme qui, à part ses migraines, jouissait d'une santé florissante, fut prise subitement à cette époque d'une hémiplégie grave avec aphasie, qui est passée aujourd'hui à la phase de la contracture. Et voilà une jeune femme qui, de simple migraineuse, est devenue littéralement impotente ou même infirme. Je crois que le traitement spécifique a déterminé chez cette patience l'apparition d'accidents plus sérieux que ceux qui existaient au préalable, et il eût mieux valu la laisser souffrir de ses migraines, plutôt que de la rendre infirme. »

Ainsi que je l'ai répondu à mon distingué collègue au sujet de cette malade migraineuse devenue hémiplégique après un traitement antisyphilitique, ce n'est pas le traitement qu'il faut incriminer, c'est l'insuffisance de celui-ci. Ce qu'il faut incriminer, c'est le médecin qui a cessé le traitement trop rapidement et qui a jugé inutile de poursuivre sa thérapeutique parce que les symptômes pour lesquels la malade l'avait consulté avaient disparu rapidement à la suite d'un traitement court et peu intensif. Le tort du médecin traitant chez la malade migraineuse fut non pas de lui guérir ses migraines avec une douzaine d'injections de cyanure, mais de laisser la jeune malade sans traitement ultérieur et de lui permettre de partir pour la campagne, comme ce fut le cas, passer deux ou trois mois en vacances, loin de tout médecin capable de lui faire un traitement et sans même lui avoir prescrit un traitement buccal qui aurait peut-être permis de maintenir les résultats acquis.

Il y a des exemples nombreux de ces faits, quoique souvent les phénomènes paraissent un peu plus complexes. C'est eux que nous voulons passer en revue aujourd'hui.

***

Activation de la syphilis par un traitement insuffisant. — L'observation de mon collègue neurologiste est des plus caractéristiques et j'ai publié des faits semblables il y a longtemps déjà. Malgré leur évidence, ils sont méconnus de beaucoup et souvent même contestés, et j'entends toujours un des maîtres de la dermatologie française dire à la suite de la petite communication que j'avais faite à ce sujet : « Il est impossible de laisser dire sans protestation de semblables choses et de laisser les malades penser que le traitement est capable d'aggraver la syphilis au lieu de la guérir. »

L'activation de la syphilis *par traitement insuffisant* est une chose extrêmement fréquente ; les *neuro-récidives* qu'on observait si fréquemment au début du traitement de la syphilis par le 606, alors qu'on se contentait de faire pour tout traitement une seule injection dans l'espoir d'une guérison totale par cette injection unique, relèvent de cette pathogénie.

Ce qui montre qu'il s'agit d'action biotropique par insuffisance de dose du médicament, c'est que ces neuro-récidives se voyaient surtout au début du 606, lorsque les médecins étaient timorés et n'employaient que des doses faibles ou un nombre insuffisant de doses. Aujourd'hui, grâce à une thérapeutique moins timide, ces accidents deviennent l'exception. C'étaient toujours les mêmes médecins qui observaient les neuro-récidives, c'est-à-dire les médecins qui n'osaient pas administrer le médicament à la dose convenable, soit à la dose minima de 1 centi-

gramme et demi par kilogramme d'individu.

C'est ainsi qu'il faut interpréter les paraplégies survenues au cours d'un traitement par le novarsénobenzol chez des syphilitiques secondaires et dont M. Petge rapportait quatre cas en quelques mois à la Société de dermatologie. Au moment où M. Petge publiait ces cas si nombreux, je n'avais pas moi-même trouvé un seul cas semblable en huit années de thérapeutique arsénobenzolée. J'en rapporte cependant plus loin un exemple, qui date de l'an dernier.

La meilleure preuve de la nature syphilitique de ces neuro-récidives, c'est qu'elles guérissent dès qu'on reprend le traitement par le 606, surtout si l'on administre des doses élevées.

On active le tréponème en lui administrant de petites doses, comme on a pu le montrer par l'expérimentation. On provoque, par suite, l'extension des lésions antérieures et l'on rend objectives leurs manifestations, alors que, jusqu'à ce moment, elles étaient latentes.

L'un des exemples les plus nets que j'aie publiés à ce sujet est celui que j'ai présenté à la Société française de dermatologie le 13 mars 1919 (*Bulletin*, page 61).

Il s'agissait d'un homme hospitalisé à Bicêtre pour une contracture hémiplégique gauche secondaire à un ictus. Il avait eu antérieurement de l'hémiplégie du côté opposé et présentait dès lors un syndrome pseudo-bulbaire. Il m'était envoyé à l'hôpital Saint-Louis, dans mon service, par le Dr Lévi-Valensi, à cause d'une vaste lésion de la face latérale du cuir chevelu au sujet de laquelle le Dr Lévi-Valensi demandait un diagnostic. Mon collègue ne supposait pas un instant que cette lésion fût syphilitique, puisque le malade sortait d'un traitement : celui-ci avait reçu, pour traitement de son hémiplégie, une série de douze injections intraveineuses de cyanure de mercure de 1 centigramme, chacune faite trois fois par semaine, puis, après quinze jours de repos, une deuxième série semblable. Or, peu de jours après cette dernière cure, à l'endroit d'un traumatisme cranien au niveau du pariétal droit, où il existait une petite plaie qui restait stationnaire depuis des mois, s'était développée brusquement une vaste ulcération en couronne polycyclique, occupant la totalité du côté droit du cuir chevelu. Cette lésion ulcéreuse s'était produite d'une manière foudroyante, en l'espace d'une dizaine de jours.

Le diagnostic de syphilide ulcéreuse était évident et il m'apparut immédiatement que cette poussée ulcéreuse du cuir chevelu, apparaissant gigantesque et subite sur une petite plaie torpide depuis des mois, avait été provoquée par un traitement mercuriel insuffisant à un double point de vue :

1° Comme nombre d'injections, car douze injections intraveineuses de cyanure de mercure consécutives ne suffisent pas en général pour guérir un accident syphilitique ;

2° Comme écart entre les injections, car celles-ci n'étaient faites que trois fois par semaine, ce qui ne fait pas même tous les deux jours, alors qu'il est nécessaire de faire ces injections quotidiennement.

Pour bien prouver qu'il s'agissait essentiellement d'une question de doses, de quantité et de rapprochement des injections, je remis le malade à la même médication, c'est à-dire aux injections intraveineuses de cyanure de mercure, mais je lui fis 1 centigramme et demi de cyanure par injection et les injections furent faites tous les jours au lieu de tous les deux jours.

Très rapidement l'amélioration se produisit et la cicatrisation totale fut obtenue après vingt injections de cyanure de mercure. Pour éviter le retour offensif de ces lésions, le traitement fut continué par des injections intraveineuses de 914, car, chez ce malade, la réaction de Wassermann était encore fortement positive.

***

Activation de la syphilis par un traitement moyen. — Il y a des cas, très rares il est vrai, mais possibles, où la syphilis est si virulente qu'on voit survenir parfois, malgré des traitements d'intensité moyenne, des accidents syphilitiques sérieux. Ainsi ce malade de mon service dont mon interne, M. Lenormand, a présenté l'observation à la Société de dermatologie (séance du 10 mars 1927).

Il s'agissait d'un jeune homme de vingt-cinq ans, bijoutier, qui, le 27 avril 1926, présentait un chancre syphilitique âgé de quinze jours. La réaction de Wassermann était partiellement positive. On était à ce moment dans la période d'augmentation de la réaction humorale. Le 27 avril 1926 la réaction se présentait S. V. + ; le 29, S. V. + + et le 3 mai elle était encore S. V. + +. Le malade fut mis le 5 mai aux injections intraveineuses de 914 et reçut successivement 30, 45, 45, 60, 75, 90, 90, 90, 90. Le traitement, comme on le voit, fut assez intensif, puisque la dose de 90, qui correspondait à la dose normale chez le sujet, puisqu'il pesait 57 kilogrammes, avait été administrée cinq fois de suite. Le seul reproche que l'on puisse faire à la cure, c'est que les injections de 90 furent faites tous les sept jours et non tous les cinq jours. Le 12 juillet, la réaction de Wasser-

mann était d'ailleurs négative. Une série de neuf injections d'huile grise à 7 centigrammes fut administrée du 19 juillet au 11 octobre.

Remarquons que, contrairement à l'habitude du service, les injections d'huile grise avaient été administrées après un mois de repos thérapeutique, alors que d'ordinaire nous ne laissons aucun repos entre les cures. Malgré cela, cependant, le 18 octobre, après les injections d'huile grise, la réaction de Wassermann était encore négative. C'est alors que fut commencé sans repos thérapeutique un nouveau traitement de 914 intraveineux aux doses de 30, 45, 60, 75 centigrammes, mais qui ne fut fait également qu'à la dose d'une injection par semaine.

Or, le 21 novembre, la veille de l'injection de 75, le malade, qui jouait au foot-ball à Colombes, attrapa froid, et dans la nuit du 24 au 25 novembre, soit trois jours après l'injection de 75, il fut pris de courbature lombaire, d'impossibilité d'uriner et de difficulté de se tenir debout. Quand il entra dans mon service à l'hôpital, le 29 novembre, les membres inférieurs étaient à peu près entièrement paralysés avec abolition des réflexes rotuliens et achilléens. Il existait, en un mot, une paraplégie flasque avec troubles sphinctériens accentués, incontinence des matières et rétention d'urine complète.

On commença dès lors, le 2 décembre, un traitement intensif aux injections intraveineuses de cyanure et de 914 combinées. On fit ainsi, malgré le Wassermann encore négatif à cette date et bien que le liquide céphalo-rachidien se fût montré normal, tous les cinq jours une injection de 90 centigrammes de 914 intraveineux. Il en reçut ainsi sept, tandis qu'entre chacune de ces injections on donnait du cyanure à la dose d'un centigramme et demi, et ce traitement fut continué jusqu'après la dernière injection de 914, donnant à la fin un total de trente-trois injections intraveineuses de cyanure de mercure.

Grâce à cet énergique traitement, le malade se rétablit peu à peu et, à la date du 6 mai 1927, nous avons pu l'envoyer en convalescence au Vésinet, mais il faut bien dire que notre traitement ne s'en tint pas seulement à celui que nous venons d'énumérer ; il fut fait ensuite sans interruption douze injections d'un arséno-bismuth qui s'était montré très actif entre nos mains et qui avait été administré à la dose de 4 centimètres cubes intramusculaire, une injection tous les deux jours. Puis le cyanure fut repris à la dose de 1 centigramme quotidien jusqu'à un total de trente-quatre injections. A la fin, immédiatement, une cure de 914 intraveineuse fut reprise aux doses de 30, 45, 60, 75, et c'est à ce moment-là que le malade partit au Vésinet avec un Wassermann négatif, s'étant soigné d'une manière ininterrompue aux doses les plus fortes pendant six mois.

Voilà donc un cas où le traitement antisyphilitique administré à doses assez fortes, mais cependant avec des intervalles un peu éloignés, n'a pas, je ne dirai pas ici provoqué d'accidents nouveaux, mais ne les a pas empêchés.

Il faut, dans les cas pareils, bien étudier le traitement et la forme thérapeutique qui a été instituée et se dire d'emblée que celle-ci a été insuffisante puisqu'elle a permis l'apparition d'accidents, et que, par conséquent, il faut persévérer dans le traitement antisyphilitique en ayant soin d'*intensifier la modalité de la cure*, si l'on conserve le même médicament, ou de *changer de médication* antisyphilitique, ce qui est souvent meilleur, à condition d'employer également les doses maxima et les écarts minima d'administration des injections.

***

Les ictères parathérapeutiques. — C'est par biotropisme thérapeutique, c'est-à-dire par activation médicamenteuse de la syphilis qu'il faut expliquer la plupart des *ictères* qui apparaissent au cours des traitements antisyphilitiques et qui, comme je l'ai montré depuis longtemps, ne sont, dans 90 p. 100 des cas, qu'un éveil de syphilis hépatique latente.

J'ai publié de cela de nombreuses observations, en diverses circonstances, à la Société des hôpitaux, à la Société de dermatologie, etc. Malgré cela, la plupart des médecins considèrent encore ces ictères comme des ictères toxiques et ne veulent pas y voir une réactivation de syphilis hépatique latente par des doses insuffisantes de médicaments. C'est pourquoi, comme pour les neuro-récidives, il y a des médecins qui voient beaucoup plus d'ictères thérapeutiques que d'autres.

Un exemple merveilleux du fait m'a encore été donné dernièrement, grâce à l'esprit éminemment scientifique et impartial d'un de mes excellents et distingués collègues de l'hôpital Saint-Louis.

Mon collègue, le Dr Ravaut, me montrait en effet, il y a un mois environ, un malade syphilitique secondaire chez lequel un ictère franc était apparu en plein traitement par le 914, et cela à la dose de 75 centigrammes.

Devant cet événement impressionnant le Dr Ravaut revint en arrière et administra à son malade deux doses de 914 à 15 centigrammes la

première et 30 la seconde ; c'est à ce moment qu'il m'adressa le malade conduit par un externe de service pour me demander ce que j'en pensais, car l'ictère, au lieu de s'éclaircir, ne faisait que foncer de plus en plus.

Il s'agissait d'un ictère type d'ictère par rétention, très foncé, avec décoloration des matières fécales, mais il n'y avait aucun symptôme concomitant d'intoxication arsenicale. Par contre, le malade avait une réaction de Wassermann positive. Il présentait un ou deux petits signes de syphilis en activité.

Je tins le raisonnement suivant : c'est à la dose de 75 qu'est apparu cet ictère qui n'est pas un ictère toxique puisqu'il n'y a aucun autre phénomène d'intoxication arsenicale concomitante. Il présente la physionomie usuelle des ictères syphilitiques, c'est-à-dire un ictère sans fièvre, sans phénomènes généraux ; il ne peut être guéri par les petites doses de 15 et 30 inférieures à la dose de 75 qui l'a de prime abord éveillé. Il faut donc, pour faire disparaître cet ictère, non pas revenir en arrière, mais augmenter encore la dose et, au lieu de 75, pousser à 90 et même à 105.

Notre collègue, le Dr Ravaut, voulut bien injecter au malade les doses que je réclamais et eut la satisfaction de constater qu'à cette dose, enfin, l'ictère s'éclaircit rapidement, que la diurèse s'établit, qu'en un mot la guérison de cette hépatite survenait et que la démonstration de sa nature syphilitique était faite.

Cette observation montre bien que les petites doses activent la syphilis, puisqu'en recourant aux doses de 15 et 30 centigrammes l'ictère fonçait, tandis qu'au contraire la guérison survenait aux doses de 90 et 105.

Tous les accidents de la syphilis en sont là, et c'est ainsi que les trois quarts des accidents survenant au cours des traitements antisyphilitiques et qualifiés par les médecins et les malades d'accidents d'intolérance, ne sont en réalité que des réveils de syphilis, c'est-à-dire d'activation de foyers de tréponèmes pullulant en divers endroits : cerveau, cœur, moelle épinière, nerfs périphériques, etc. D'où apparition, après les injections, de symptômes variés dont la fatigue générale et la fièvre sont l'accompagnement usuel.

On ne répétera jamais assez cette vérité : les accidents d'intoxication aux *doses thérapeutiques* du 914 ou du mercure ou du bismuth sont rares. Qu'on les connaisse pour s'en défendre, mais qu'on n'hésite pas à augmenter les doses quand on verra des actions biotropiques se manifester après l'administration du 914 ou de toute autre médication antisyphilitique.

***

Il est incontestable que des traitements insuffisants, qu'ils soient mercuriels, bismuthiques ou arsenicaux, — plus encore peut-être arsenicaux que mercuriels, — provoquent l'apparition de manifestations syphilitiques, qu'autrement dit ils activent la syphilis au lieu de la guérir.

Il faut, en présence de pareils faits, non pas diminuer les doses de médicament, mais les augmenter sans hésitation, sans crainte, sans timidité.

On qualifie volontiers d'imprudents ceux qui administrent des doses fortes. Les véritables imprudents, ce sont ceux qui administrent des doses faibles, car ils réveillent la syphilis au lieu de la guérir. Il vaut mieux cent fois ne pas soigner un malade, surtout un malade ancien qui n'a pas d'accidents en activité et dont la réaction de Wassermann est négative, qui vit comme tout le monde sans souffrir de quoi que ce soit, que de lui administrer un traitement à dose faible et surtout d'abandonner ce traitement alors qu'il est à peine commencé, quand la cure entreprise n'est pas encore terminée, qu'une seule cure a été faite, que les écarts entre les injections ont été trop grands, etc.

Un tel malade laissé « le pied en l'air » court le risque d'avoir deux ou trois mois plus tard un accident sérieux, nerveux, cardiaque, hépatique ou autre, alors qu'il n'aurait rien eu si on l'avait laissé tranquille ou si, mieux encore, le traitement institué avait été prolongé un temps suffisant, c'est-à-dire cinq ou six mois sans interruption. A ce point de vue, la réaction de Bordet-Wassermann est souvent d'un très grand secours. Pratiquée au cours de la cure, et surtout deux ou trois fois à des intervalles de quelques semaines après la fin de celle-ci, elle peut nous montrer, en restant positive, ou en redevenant positive, que le tréponème est là, vigilant, et qu'il ne demande qu'à faire des dégâts sous le couvert d'une thérapeutique insuffisante ou interrompue.

Cette excitation par les traitements insuffisants nous montre qu'en matière de *traitement d'épreuve* il faut être énergique et ne pas se contenter de traitements ébauchés. Cela est surtout utile lorsqu'il s'agit d'accidents viscéraux, dont l'évolution cachée est difficile à suivre.

***

Les observations auxquelles nous venons de faire allusion et dans lesquelles il s'agit d'*acci-*

dents syphilitiques nouveaux, c'est-à-dire ne s'étant jamais produits encore chez le patient, peuvent être qualifiés par des médecins non avertis de coïncidences pathologiques.

Mais ces faits deviennent flagrants, irréfutables chez des sujets où des foyers morbides éteints mais antérieurement connus du malade se réveillent à l'occasion d'un traitement antisyphilitique.

On sait que chez les syphilitiques anciens, ayant passé la période septicémique de roséole et de syphilides papuleuses généralisées, la maladie, à la façon des pyohémies chirurgicales, se localise en certains territoires où le tréponème se trouve comme terré et sommeille pendant un temps plus ou moins long. Il est fréquent d'observer, par exemple dans un territoire de la jambe, des lésions syphilitiques gommeuses qui évoluent jusqu'à l'ulcération puis guérissent et restent silencieuses. Quelques mois, quelques années plus tard, dans la même région, le tréponème se réveille et fait de nouveau des ulcérations, et il en est ainsi plusieurs fois au cours de l'existence du patient. Nous voyons usuellement des syphilitiques atteints de douleurs ostéocopes tibiales guérir d'une première poussée douloureuse puis être repris à des périodes diverses de leur existence et sous des influences diverses de nouvelles poussées sur le même tibia.

Il arrive que ces poussées nouvelles, que ces réveils de foyers anciens se produisent sous l'influence d'un traitement antisyphilitique.

Nous observons depuis de longues années un malade syphilitique atteint de deux variétés de troubles qui récidivent sans cesse sous la même forme. Il s'agit d'une part de fourmillements dans les pieds avec engourdissement des orteils et, d'autre part, de céphalées plus ou moins intenses suivant les époques.

Fortement gêné à un moment donné où ses troubles devenaient de plus en plus rapprochés, par l'apparition de ceux-ci, le malade vint nous demander de lui faire un traitement énergique, lequel fut réalisé sous forme d'injections intraveineuses de 914 jusqu'aux doses maxima de 105 centigrammes, le patient pesant 65 kilogrammes. Le patient fut nettement débarrassé de tous ses troubles pour dix-huit mois, grâce à cette cure intensive et à doses convenables.

Or, un an après, cet homme sentit revenir fourmillement et céphalées. Désireux de ne pas reprendre le traitement assujettissant des injections intraveineuses de 914, il me demanda un traitement buccal et je lui conseillai le tréparsol. Il prit pendant un mois ce médicament à la dose d'un gramme par jour, et les fourmillements qui le tracassaient s'éteignirent. Désireux de maintenir le résultat obtenu et ne voulant pas arrêter longtemps son traitement, il prit à nouveau du tréparsol, mais au lieu de reprendre la dose de 1 gramme par jour, il se contenta de 50 centigrammes, c'est-à-dire de deux comprimés et quelquefois de trois comprimés. Or, il remarqua dès le début de ce nouveau traitement que le fourmillement et l'engourdissement des orteils revenaient le lendemain des jours où il prenait le médicament. Il vint me trouver à ce sujet, et je lui conseillai comme médication de prendre du calomel à la dose de 3 centigrammes par jour en deux cachets de 1 centigramme et demi. Or, fait curieux, les fourmillements réveillés par le tréparsol disparurent très rapidement sous l'influence du mercure, mais les céphalées, que le tréparsol n'avait pas réveillées, reparurent au cours du traitement mercuriel. Ce patient, au lieu de prendre 3 centigrammes de calomel, comme je lui avais conseillé, n'avait pris qu'un centigramme et demi par jour, et il suffit de lui conseiller de prendre 3 ou 4 centigrammes par jour pour que céphalées et fourmillements disparussent à nouveau.

Cette observation est éminemment instructive, car elle montre que dans un cas l'arsenic, sous forme de tréparsol, réveillait le fourmillement, tandis que dans l'autre, le mercure réveillait les céphalées. Chacun des deux symptômes disparaissait à condition de prendre une dose assez forte de médication buccale. Ceci nous montre qu'à côté des électivités biotropiques des médicaments antisyphilitiques il faut, même dans la médication buccale, faire intervenir aussi la dose et qu'il y a intérêt, chaque fois que cela se peut, à donner des doses massives de médicament par la bouche de même que par la voie intraveineuse ou intramusculaire.

***

La *sérologie* apporte des arguments considérables pour convaincre les esprits sceptiques qui font toujours des objections aux observations cliniques les plus évidentes. La réactivation des réactions de Wassermann sous l'influence du traitement n'est-elle pas une preuve de l'activation possible de la syphilis par le traitement? Elle est du moins l'indice que chez un sujet dépourvu d'accidents syphilitiques l'administration d'un traitement à doses insuffisantes ou insuffisamment continué est capable de réveiller la réaction, c'est-à-dire des accidents imperceptibles à

nos sens mais rendus concrets par la réaction sérologique positive. Cette épreuve de *réactivation* se trouve réalisée même *au cours des cures* antisyphilitiques où l'on voit, avec un Wassermann négatif au début de la cure, les accidents, cutanés par exemple, guérir sous l'influence du traitement, tandis que la séro-réaction apparaît positive, indice probable de l'éveil d'un nouveau foyer.

Là encore on pourrait discuter, mais où l'on ne peut plus le faire, c'est lorsqu'on voit, au cours d'un traitement soutenu de la syphilis par des cures successives de mercure, d'arsenic et de bismuth, *la réaction de Wassermann devenir positive à la fin d'une des cures médicamenteuses instituées.*

Je m'explique. J'ai l'habitude de faire *successivement* à mes malades, dans un but de stérilisation, les cures de tous les médicaments antisyphilitiques connus, de manière à avoir le maximum de chance de toucher le tréponème par le médicament chimique capable de le terrasser, car tous les médicaments n'ont pas la même activité thérapeutique sur le tréponème, ou du moins sur les diverses races de tréponèmes qu'on peut rencontrer chez les divers malades.

C'est ainsi que nous faisons successivement, sans interruption entre les cures, une cure mercurielle, le plus souvent d'huile grise, qui dure deux mois, puis aussitôt après une cure de 914 aux doses les plus élevées possibles, en répétant plusieurs fois la dose idéale de 1 centigramme et demi ou même 2 centigrammes par kilogramme d'individu. Vient ensuite une cure d'hydroxyde de bismuth à 30 centigrammes par exemple, une injection intramusculaire tous les cinq jours, et enfin une cure d'iodure de potassium.

Or il arrive, lorsqu'on pratique la séro-réaction à la fin de chacune des cures diverses, *alors même qu'au début la réaction était négative*, de voir la réaction apparaître positive au cours du traitement. Cette réapparition ne se fait pas généralement au hasard, et c'est la plupart du temps un médicament déterminé qui réveille la séro-réaction, souvent le 914, il faut bien le dire. Ainsi il peut arriver, au cours du traitement dont nous venons de parler, qu'après neuf piqûres d'huile grise, c'est-à-dire après deux mois d'un traitement mercuriel, la séro-réaction reste négative. Puis le traitement arsenical intraveineux étant institué, on peut voir, au cours ou à la fin de cette nouvelle cure, apparaître positive la réaction de Wassermann. Cette réaction s'éteint à la cure bismuthique suivante et peut rester ainsi définitivement éteinte ou réapparaître ultérieurement, quelques mois après, à la fin de la cure.

Par cette activation thérapeutique de la séro-réaction, se trouve ainsi prouvée d'une manière objective que le traitement dans des conditions déterminées est capable d'éveiller, d'activer le tréponème. Au point de vue pratique, il va sans dire que la lecture de ces courbes de séro-réaction, superposées aux courbes médicamenteuses, renseigne sur la meilleure médication à employer chez un sujet envisagé et engage à rejeter les médicaments qui, au lieu de maintenir la réaction négative, la font devenir positive.

Si autrefois, avec le traitement mercuriel, il était impossible de faire disparaître des accidents syphilitiques tels que les plaques muqueuses, il est vraisemblable que cela tenait à ce que le traitement activait le tréponème au lieu de le terrasser, ce qui était dû à ce qu'il y avait à ce moment des races mercurio-résistantes et que surtout on administrait le mercure également à doses insuffisantes sous forme de médication buccale au lieu de faire la cure plus énergique par les injections intraveineuses de cyanure de mercure.

Le professeur Fournier, avec son sens clinique merveilleux, avait senti ces faits sans les expliquer et je me souviens toujours l'avoir entendu dire à l'occasion du traitement des accidents phagédéniques de la syphilis :

« Quand vous avez soigné par tous les moyens une vaste ulcération phagédénique, que vous avez administré les pilules de mercure, l'iodure, que vous avez cautérisé la plaie au nitrate d'argent, bandé à l'emplâtre de Vigo, cautérisé même au fer rouge, le tout sans résultat, alors le mieux sera de s'abstenir de toute intervention thérapeutique » et, comme il le disait, de ne plus rien faire du tout. La guérison arrive seule.

Il est évident que dans des cas pareils l'influence du mercure est néfaste, qu'elle active la virulence du tréponème par biotropisme, qu'en cessant cette thérapeutique, on cesse d'exalter la virulence du parasite et que dès lors on permet à l'organisme de remporter la victoire.



Pour nous résumer, et sans vouloir apporter davantage d'observations, quoique nous en possédions beaucoup, il nous est permis d'affirmer que l'apparition d'accidents syphilitiques au cours d'un traitement antisyphilitique n'est pas toujours simplement le fait d'une insuffisance d'action de la médication, mais qu'elle est parfois le résultat de l'activation de la maladie par le médicament.

La parallélisme des réactions sérologiques posi-

tives à ce réveil d'accidents et, d'autre part, les réactions de Wassermann éteintes réactivées par l'administration de médicaments antisyphilitiques, montrent l'action incontestable de l'intervention médicale dans l'apparition de ces troubles. Il ne faudrait pas en déduire que le traitement antisyphilitique est ou inutile ou dangereux. Ce serait là une affirmation d'un pessimisme décourageant et injustifié. Ces réveils sont d'ailleurs assez rares et se font dans des conditions bien déterminées; il est possible, par une saine appréciation de la thérapeutique antisyphilitique, de les éviter.

Ces réveils sont en effet fonction de deux facteurs principaux :

1° Les médications à doses insuffisantes, ou, ce qui revient au même, administrées d'une manière irrégulière ou à intervalles éloignés ;

2° Résistance du tréponème à certains médicaments qui le stimulent au lieu de le détruire. Le plus souvent c'est le 914 qui est le facteur de ces réveils. N'est-il pas celui, parmi tous les médicaments antisyphilitiques, qui donne le plus souvent naissance à la réaction de Herxheimer, c'est-à-dire au conflit thérapeutique?

Le traitement de la syphilis ne consiste donc pas, comme le font beaucoup de médecins, à administrer au petit bonheur ou suivant ses préférences ou ses commodités égoïstes n'importe quel médicament, mais à rechercher quel est le médicament le mieux approprié à un syphilitique déterminé et à administrer ce médicament à doses suffisantes ou suffisamment soutenues. L'observation clinique par l'analyse des symptômes réactionnels et l'évolution de ceux-ci au fur et à mesure que la cure se poursuit fournit de précieuses indications. Il en est de même des courbes sérologiques qui inscrivent objectivement quel est le médicament qui agit le mieux chez un malade déterminé ou qui, au contraire, éveille chez lui des réactions positives.

Pour bien apprécier la valeur des divers médicaments chez un malade, il est bon de ne pas intriquer les divers médicaments comme on le fait souvent, car on ne se rend plus compte ainsi de ce qui appartient, comme fait utile ou nuisible, à l'un ou à l'autre de ces médicaments. Il vaut mieux employer ceux-ci successivement, de manière à apprécier la valeur respective de chacun d'eux dans la cure du malade envisagé. On pourrait par contre utiliser cette cure mixte à médicaments intriqués, telle que, par exemple, injections intraveineuses de cyanure de mercure intercalées aux injections intraveineuses de 914, lorsqu'on aura apprécié que chacun de ces médicaments agit d'une manière efficace contre le tréponème visé.

Que si l'on ne suit pas d'une manière stricte ces diverses indications fournies par l'observation clinique et thérapeutique,

Que si surtout on donne les médicaments au hasard et à doses insuffisantes, il vaut beaucoup mieux laisser sans traitement les syphilitiques, surtout s'ils n'ont par d'accidents.

ACTUALITÉS MÉDICALES

Spénomégalie thrombophlébitique primitive.

Cette affection, dont Frugoni a récemment synthétisé le tableau clinique, semble plus fréquente qu'on ne pourrait le croire. C. CANTIERI (*Rinascenza medica*, 15 février 1927) en rapporte un cas ayant débuté à l'âge de sept mois par la constatation de la splénomégalie. A partir de l'âge de sept ans, se répètent à intervalles variés des épisodes fébriles avec hémorragies intestinales et ascite abondante nécessitant des ponctions. Dans l'intervalle de ces épisodes le sujet est bien portant. Il présente cependant une anémie de moyenne importance avec leucopénie assez marquée et un certain arrêt de développement. L'auteur croit pouvoir incriminer comme étiologie le paludisme, malgré l'absence d'hémazozoaire dans le sang. Il fait remarquer que, malgré la gravité habituelle du pronostic, le sujet, âgé de vingt-quatre ans, jouit encore d'un bon état général et peut vaquer à ses occupations. Il considère que dans un cas semblable le traitement de choix est la splénectomie la plus précoce possible, avant que le processus de thrombose ne se soit étendu à la veine hépatique.

V. SCIMONE (*Riforma medica*, 23 mai 1927) rapporte le cas d'un malade de quarante-deux ans, porteur d'une insuffisance mitro-aortique rhumatismale bien compensée, datant de 1917, et ayant présenté en 1924 un nouvel épisode rhumatismal. En fin 1925, il est atteint d'une fièvre élevée à larges intermittences au cours de laquelle se développe rapidement une splénomégalie qui devient bientôt douloureuse et un épanchement péritonéal ayant tous les caractères d'un transsudat. Le foie n'est pas modifié, et il n'y a pas de circulation collatérale. Cet épisode se calme d'ailleurs bientôt, la rate cesse d'augmenter et devient indolore, l'ascite disparaît. Le tableau hématologique, caractérisé par une très légère anémie et une leucopénie assez marquée, reste invariable. Le malade peut reprendre ses occupations cinq mois après le début de l'affection. L'auteur, après avoir éliminé les autres diagnostics qui pouvaient être portés, notamment ceux d'endocardite à forme lente, d'abcès de la rate, de paludisme, de tuberculose, de syphilis, d'échinococcose, et surtout de cirrhose hépatique et de maladie de Banti, montre que ce cas, malgré l'absence d'anémie nette et d'hémorragie, rentre cependant dans le tableau des thrombophlébites spléniques, surtout du fait de l'épisode d'ascite fébrile. Comme étiologie, il lui semble qu'on pourrait invoquer une poussée évolutive de l'infection rhumatismale.

JEAN LEREBOULLET.

Le Gérant : J.-B. BAILLIÈRE. 5760-28. — CORBEIL. IMPRIMERIE CRÉTÉ.

REVUE ANNUELLE

LA DERMATOLOGIE EN 1928

PAR

G. MILIAN Médecin de l'hôpital Saint-Louis. et **L. BRODIER** Ancien chef de clinique de la Faculté de médecine de Paris.

Lichen plan. — La Réunion dermatologique de Strasbourg, à l'instigation de son président, Pautrier, a consacré la journée du 14 juin 1927 à l'étude du lichen plan. Pour la plupart des dermatologistes, le lichen de Wilson est une dermatose nettement définie, tant par ses caractères cliniques que par son anatomie pathologique. Cependant, Dind range dans le même cadre nosologique le lichen plan et toutes les lichénifications ; et Samberger (1) admet que le lichen plan n'est, le plus souvent, qu'un eczéma dont l'aspect clinique est masqué par la « diathèse hyperkératosique » du sujet.

Brocq (2) a insisté sur les relations, encore obscures, des formes atypiques du lichen plan avec diverses variétés d'atrophie cutanée, avec le *lichen variegatus* de Radcliffe-Crocker et avec certains parapsoriasis. Il existe, entre le lichen plan et le psoriasis, des « formes de passage » décrites déjà par Brocq, en 1902, sous le nom de parapsoriasis lichénoïdes et qui méritent plutôt le nom de paralichen. On doit placer cette variété de parapsoriasis entre le lichen plan et les parapsoriasis en plaques, en l'orientant « légèrement vers le groupe encore très confus étiqueté Atrophies cutanées » (Brocq). Gouin et Bienvenue (3) ont signalé la transformation de certaines réactions cutanées en lichen plan ; mais Pautrier pense que, dans ces cas, il s'agissait simplement de lichen plan à début anormal.

Sabouraud (4), qui a étudié, en 1910, l'*anatomie pathologique* du lichen plan, a confirmé les conclusions de ce travail. Les lésions occupent le corps papillaire et consistent en un infiltrat de cellules mononucléaires qui élargit les papilles, supprime les espaces interpapillaires et arrive à constituer un nodus sous-épidermique, de forme grossièrement lenticulaire. L'infiltrat dissocie et refoule en hauteur les cellules épidermiques basales ; il provoque, entre elles et au-dessus d'elles, des suffusions séreuses disséminées et parfois collectées. Les cellules ainsi dissociées et refoulées peuvent montrer de l'œdème intracellulaire (dégénérescence colloïde), elles se transforment souvent en cellules géantes. On peut trouver aussi des cellules géantes d'origine épidermique, incluses dans l'infiltrat. Civatte (5) et Diss (5) font remarquer que certaines de ces cellules géantes sont d'origine conjonctive et peuvent être interprétées comme des cellules géantes à corps étranger.

D'après J. Golay (6), qui a étudié spécialement le lichen plan bulleux, les bulles sont dues à l'exagération de l'œdème dermique et au décollement d'une partie de l'épiderme par suite de la congestion papillaire intense.

A ces lésions classiques, Pautrier et Diss (7) ont ajouté un fait nouveau : la présence d'éléments nerveux dans l'infiltrat. Les cellules « tactiles » de Merkel-Ranvier, dont le nombre est augmenté au stade prépapuleux du lichen, disparaissent presque entièrement de la couche basale quand la papule est constituée ; on constate, à cette période, la présence de fibrilles nerveuses en connexion avec les nerfs du derme et d'amas cellulaires ainsi que de cellules paravasculaires que Pautrier et Diss considèrent comme des éléments nerveux. Des recherches de contrôle, exécutées dans 13 cas de lichénifications, n'ont révélé aucun élément nerveux analogue dans les lésions.

G. Lévy (8) a, de son côté, étudié le pigment mélanique dans le lichen plan cutané. Histologiquement, le lichen plan est pigmenté d'emblée, par suite de la présence de nombreux chromatophores bourrés de granulations pigmentaires. Celles-ci proviennent des cellules de Langerhans, qui disparaissent au niveau de la papule lichénienne tandis qu'elles se multiplient au voisinage de la papule.

L'*étiologie* du lichen plan s'est enrichie de quelques notions nouvelles. On sait, depuis longtemps, que c'est surtout une maladie de l'âge adulte ; c'est ce qu'ont confirmé la statistique de Hudelo et Rabut (9), et celle de Jeanselme et Burnier (10). Lortat-Jacob et R. Sicard (11) en ont relaté un cas chez un enfant âgé de huit ans et demi ; mais, sur 5 600 enfants atteints d'affections cutanées diverses, Petges (12) n'a observé que 10 cas de lichen plan, dont 9 chez des enfants âgés de six mois et demi à quatre ans et demi.

Milian, l'un des premiers, a publié des cas de lichen plan déclenchés par l'injection intraveineuse de

(1) A propos de la pathogénie du lichen ruber (*Réunion dermat. de Strasbourg*, 14 juin 1927 ; et *Ceska dermatol.*, 1927, n° 8, p. 193).

(2) Contribution à l'étude des frontières du lichen plan (*Réun. dermat. de Strasbourg*, 14 juin 1927).

(3) Transformation de certaines réactions cutanées en lichen plan, avec ou sans traitement radiothérapique. Lichen plan buccal avec éruption cutanée (réaction cutanée) à occultation, avec ou sans traitement radiothérapique (*Bull. de la Soc. fr. de derm. et de syph.*, 12 mai 1927, p. 361 ; et *Réun. dermat. de Strasbourg*, 14 juin 1927).

(4) A propos de l'anatomie pathologique du lichen plan *Réun. dermat. de Strasbourg*, 15 juin 1927).

(5) *Ibid.*

(6) Le lichen plan bulbeux (*Ann. de derm. et de syph.*, oct. 1927, p. 543).

(7) Sur la présence d'éléments nerveux et sur la prédominance des lésions nerveuses dans la papule du lichen plan (*Réun. dermat. de Strasbourg*, 14 juin 1927).

(8) Le pigment mélanique dans le lichen plan cutané (*Ibid.*).

(9) Réflexions à propos de 108 cas de lichen observés depuis le 1er janvier 1922 (*Ibid.*).

(10) A propos du lichen plan (*Ibid.*).

(11) Un cas de lichen plan infantile (*Bull. de la Soc. fr. de derm. et de syph.*, 13 janv. 1927, p. 26).

(12) Le lichen plan chez les enfants (*Réun. dermat. de Strasbourg*, 14 juin 1927).

606 ou de 914. Pautrier (1) a, récemment, observé 4 cas analogues survenus au cours d'un traitement antisyphilitique et dans des conditions, d'ailleurs, un peu dissemblables. Des faits analogues ont été cités par Petges (2), chez un nourrisson, par Bory, Margarot (3), Jeanselme et Burnier (4), Cl. Simon, Lortat-Jacob (5), etc. Cependant, la nature lichénienne de ces éruptions post-novarsénobenzoliques a été mise en doute par Fernet et par Ramel (6) ; Civatte (7), de son côté, déclare qu'il faut être très prudent dans cette étude des lichens plans provoqués par l'arsenic.

Le *traitement* classique du lichen plan a été profondément remanié depuis quelques années. Les dermatologistes sont actuellement d'accord pour rejeter le traitement par l'arsenic métalloïdique ; Carle (8) n'en a obtenu ni guérison, ni amélioration notable ; Pautrier le considère comme plus nuisible qu'utile.

La médication novarsénobenzolique est considérée, par Hudelo et Rabut (9), comme la médication de choix du lichen, à cause de son efficacité presque constante et de son action rapide sur le prurit et sur la lésion cutanée. Sur 45 malades ainsi traités, ces auteurs n'ont eu que 4 échecs ; Jeanselme et Burnier n'ont eu que 3 échecs complets sur 51 malades traités. Le lichen plan des muqueuses est plus résistant que celui de la peau à la médication. Il y eut des récédives du lichen chez 9 malades. Parfois, la première ou la deuxième injection novarsénobenzolique provoque une aggravation passagère du prurit et de l'éruption.

Certains dermatologistes préfèrent recourir aux composés arsenicaux organiques pentavalents. Audry (10) préconise l'emploi de l'acétylarsan, qu'il considère comme le spécifique du lichen plan, car il en a obtenu des résultats supérieurs à ceux des arsénobenzols, Fernet a obtenu 2 guérisons sur 3 cas traités ; Jeanselme et Burnier ont eu 2 guérisons de lichen cutané et 2 améliorations de lichen lingual ; Bory n'a eu aucun résultat chez 2 malades longtemps traités par ce médicament.

Hufschmitt (11) a guéri 3 cas de lichen plan par le tréparsol, en cinq à huit semaines, et 1 cas par le stovarsol (12), en six semaines.

La radiothérapie indirecte employée pour la première fois par Zimmern et Cottenot (13) d'abord dans le traitement des prurits rebelles (1913), puis dans celui du lichen plan (1919) donne, dans le lichen plan, des résultats qu'un grand nombre de dermatologistes estiment supérieurs à ceux des autres thérapeutiques. Le prurit paraît être l'élément le plus modifié par ce mode de traitement. Dans les deux tiers des cas, d'après Pautrier, l'éruption disparaît en trois à six semaines. Le lichen des muqueuses est, d'ordinaire, plus résistant que le lichen cutané (14). Plusieurs techniques ont été préconisées :

La radiothérapie radiculaire, selon la méthode de Zimmern et Cottenot (15), comporte cinq applications de rayons X moyennement pénétrants sur la région rachidienne correspondant au siège de l'éruption.

Sous le nom de radiothérapie sympathique, Gouin et Bienvenue (16) choisissent deux champs d'irradiation : l'un interscapulaire, ou champ principal sympathique ; l'autre dorsal inférieur, ou champ accessoire cutané ; et ils utilisent un rayonnement non filtré, ou avec filtre très mince, à la dose de 5 H. Sur 19 lichens plans cutanés, l'irradiation dorsale supérieure leur a donné 15 guérisons ; les 4 autres cas n'ont guéri qu'après irradiation complémentaire du champ dorsal inférieur. Chez 4 malades traités par la méthode, Laurent (17) a obtenu 1 succès, 2 améliorations et 1 échec. Dans 2 cas, Payenneville et Billiard (18) n'ont eu qu'une amélioration lente ; enfin, Louste et ses collaborateurs (19), chez 18 malades traités, ont eu 10 succès et 8 échecs.

Gouin et Bienvenue font intervenir le système neuro-végétatif, sinon dans la pathogénie du lichen plan, du moins dans sa disparition sous l'influence de leur technique d'irradiation superficielle. Ils

(1) Trois cas de lichen plan provoqués par le novarsénobenzol au cours d'un traitement antisyphilitique (*Ibid.*). — Nouveau cas de lichen plan aigu généralisé, provoqué par le novarsénobenzol chez une syphilitique. Erythrodermie exfoliatrice généralisée à type œdémateux et suintant développé quarante-huit heures plus tard et masquant le lichen plan. Confirmation de l'existence du lichen plan par l'anatomie pathologique (*Bull. de la Soc. fr. de derm. et de syph.*, 7 juillet 1927, p. 471).

(2) PETGES, BOISSERIE, LACROIX et RÉGNIER, Lichen plan aigu généralisé chez un enfant de onze mois, survenu à la fin d'une cure novarsenicale (*Soc. de méd. et de chir. de Bordeaux*, 19 mars 1926).

(3) *Réun. dermat. de Strasbourg*, 14 juin 1927.

(4) Trois cas de lichen plan apparus au cours d'un traitement novarsénobenzolique (*Bull. de la Soc. fr. de derm. et de syph.*, 10 nov. 1927, p. 564).

(5) *Ibid.*, 7 juillet 1927, p. 482.

(6) *Réun. dermat. de Strasbourg*, 14 juin 1927.

(7) *Bull. de la Soc. fr. de derm. et de syph.*, 7 juillet 1927, p. 482.

(8) Action de l'arsenic dans le traitement du lichen plan (*Réun. derm. de Strasbourg*, 14 juin 1927).

(9) *Ibid.*

(10) L'acétylarsan, médicament spécifique du lichen plan (*Bull. de la Soc. fr. de derm. et de syph.*, 13 janv. 1927, p. 30).

(11) Guérison de trois cas de lichen plan par le tréparsol (*Ibid.*, 12 mai 1927, p. 365).

(12) Un cas de lichen plan guéri par le stovarsol (*Ibid.*, 7 juillet 1927, p. 475).

(13) Vingt-et-un cas nouveaux de radiothérapie radiculaire. *Arch. d'électr. méd.* 1913. Nouvelles acquisitions de la radiothérapie radiculaire, *Soc. de Radiol.*, 18 avril 1919.

(14) GOUIN et BIENVENUE, Traitement du lichen plan des muqueuses (*Réun. dermat. de Strasbourg*, 14 juin 1927).

(15) La radiothérapie radiculaire du lichen plan (*La Presse méd.*, 4 mai 1927, p. 564).

(16) Lichen plan et radiothérapie superficielle (nouveaux faits) (*Bull. de la Soc. fr. de derm. et de syph.*, 12 mai 1927), p. 356). — Traitement radiothérapique du *lichen* plan. Technique. Résultats. Mécanisme. Pathogénie (*Réun. dermat. de Strasbourg*, 14 juin 1927).

(17) Traitement de quatre cas de lichen plan par la méthode de M. Gouin (*Ibid.*).

(18) Réflexions sur le traitement radiothérapique du lichen plan. Méthode. Résultats (*Ibid.*).

(19) LOUSTE, LÉVY-FRANCKEL et JUSTER, Les résultats du traitement du lichen plan par l'irradiation de la région médullaire. Peuvent-ils conduire à des déductions pathogéniques? (*Ibid.*)

invoquent, soit une excitation réflexe de la moelle par l'irradiation, soit même un simple réflexe cutanéo-ganglio-cutané neuro-végétatif par la mise en action du sympathique cutané. D'ailleurs, la radiothérapie superficielle leur a donné des résultats analogues dans d'autres dermatoses (1), telles que les érythèmes polymorphes et les urticaires, dans lesquelles la clinique attribue un rôle au système sympathique.

Gay Prieto (2) a plus ou moins amélioré 5 malades atteints de lichen plan, en irradiant la peau de la région abdominale sur une surface d'environ 800 centimètres carrés.

Pautrier et Hufschmitt emploient la technique d'irradiation préconisée par Bordier dans le traitement de la poliomyélite antérieure. Ils irradient successivement, par la méthode des feux croisés, toute la hauteur du rachis, chaque champ d'irradiation recevant 4 H filtrés par 5 millimètres d'aluminium. Sur 35 cas ainsi traités par Pautrier (3), une seule séance a guéri 13 cas en quinze jours à trois mois ; une seconde séance a été nécessaire à la guérison dans 9 cas ; l'échec a été complet dans 8 cas. Hufschmitt (4) et Pautrier ont observé une récidive du lichen survenue trois ans après la guérison radiothérapique de la première atteinte. Louste a obtenu, par cette méthode, 38 succès et 8 échecs ; l'irradiation de la région bulbaire lui a donné 19 succès et seulement 3 échecs concernant le lichen des muqueuses.

Louste conclut que la méthode de Pautrier et celle de Gouin ont chacune leur part de succès et d'insuccès ; certains malades qui n'avaient pas été guéris par l'une d'elles, l'ont été par l'autre. Toutefois, la méthode de Pautrier lui a donné un pourcentage de succès plus élevé que celle de Gouin.

Il est actuellement impossible, comme le fait remarquer Pautrier, d'interpréter le mode d'action de l'irradiation semi-profonde, puisque celle-ci agit sur tous les centres médullaires, sur les racines postérieures, sur les ganglions spinaux, sur les cellules sympathiques médullaires, et sur les chaînes ganglionnaires du sympathique proprement dit. Tel est aussi l'avis de Cottenot (5) : la radiothérapie médullaire et même la radiothérapie superficielle dirigée sur le sympathique, atteignent non seulement le sympathique, les racines rachidiennes et la moelle ; elles atteignent aussi la thyroïde et les parathyroïdes quand on irradie la région cervicale, le thymus quand on irradie la région dorsale supérieure, et les surrénales quand on irradie la région dorsale inférieure.

Les anciens traitements du lichen plan ne sont pas complètement abandonnés. P. Ravaut (6) considère la ponction lombaire comme une thérapeutique des plus utiles par sa simplicité, son innocuité, et la rapidité de son action. Un grand nombre d'auteurs ont confirmé la disparition rapide du prurit après la ponction lombaire ; mais cette disparition n'est souvent que temporaire ; d'autre part, Pautrier, Noguer-Moré, Margarot n'ont pas observé de guérison complète de l'éruption. En somme, comme le dit Pautrier, la ponction lombaire est une méthode efficace contre les formes très prurigineuses ; elle ne paraît pas constituer une méthode régulière de traitement du lichen plan.

Carle (7) reste fidèle aux douches tièdes prolongées, préconisées autrefois par Jacquet. J. et M.-J. Peyri utilisent l'effluve statique. Hübschmann (8) a traité, avec succès, 4 cas de lichen par 10 à 15 injections intraveineuses de 3 à 10 centimètres cubes d'une solution de bromure de sodium à 10 p. 100; Burnier (9) a également guéri 2 cas de lichen plan par ces injections bromurées intraveineuses.

Comme topiques, Carle (10) condamne les pommades à base d'anesthésiques et d'antiseptiques ; il conseille l'emploi des goudrons végétaux, surtout de l'huile de cade associée au baume du Pérou et au camphre.

Ces divers travaux n'ont pas encore élucidé la *nature* du lichen plan. Deux théories principales demeurent en présence, à ce sujet : la théorie nerveuse, et la théorie parasitaire.

En faveur de l'origine nerveuse du lichen, on invoque : la nervosité des malades, le prurit qui accompagne l'éruption, qui parfois la précède et parfois même lui survit, l'apparition rapide de la dermatose après une émotion ou un traumatisme, la distribution zoniforme de certaines éruptions lichéniennes, l'action favorable de la ponction lombaire, l'efficacité des arsenicaux pentavalents (Hufschmitt), enfin la guérison du lichen par la radiothérapie indirecte.

On a vu plus haut que Gouin et Bienvenue admettent le rôle du système neuro-végétatif comme intermédiaire probable qui conditionne l'éclosion, comme la disparition, de la dermatose. Cette « théorie sympathique » de la physiologie pathologique du lichen plan est contestée, dans l'impossiblité où

(1) GOUIN, BIENVENUE et DEWING, Radiothérapie sympathique dans les dermatoses. Apport de faits (150 cas) (*Bull. de la Soc. fr. de derm. et de syph.*, 10 févr. 1927, p. 124). — GOUIN et BIENVENUE, De la radiothérapie du sympathique dans les dermatoses (*Journ. de radiol. et d'électrol.*, mars 1927). Érythèmes polymorphes ; traitement par la radiothérapie du sympathique (*Le Bull. méd.*, 13-16 avril 1927, p. 441). — GOUIN, Radiothérapie et théorie étiologique (*Réun. dermat. de Strasbourg*, 14 juin 1927).

(2) Traitement du lichen plan par la radiothérapie de surfaces étendues de peau (*Ibid.*).

(3) Traitement du lichen plan par la radiothérapie médullaire (*Ibid.*).

(4) Résultats éloignés du traitement du lichen plan par la radiothérapie médullaire (*Réun. dermat. de Strasbourg*, 13 mars 1927).

(5) A propos de la radiothérapie indirecte en dermatologie (*Rev. fr. de dermat. et de vénéréol.*, juin 1927, n° 6, p. 353).

(6) Lichen plan et ponction lombaire (*Réun. dermat. de Strasbourg*, 14 juin 1927).

(7) Action de l'hydrothérapie et des cures thermales dans le lichen plan (*Ibid.*).

(8) Le traitement du lichen plan par les injections de bromure de sodium (*Ibid.* et *Ceska Dermatol.*, 1927, n° 8, p. 202).

(9) Les injections bromurées intraveineuses dans le traitement des eczémas et des dermatoses prurigineuses (*Bull. de la Soc. fr. de derm. et de syph.*, 10 nov. 1927, p. 568).

(10) A propos du traitement externe du lichen plan (*Réun. dermat. de Strasbourg*, 14 juin 1927).

l'on se trouve actuellement de dissocier l'action complexe de la radiothérapie rachidienne. Louste, Lévy-Franckel et Juster (1), qui ont guéri 18 cas de lichen plan par l'irradiation de la région bulbaire, font remarquer que l'irradiation de la région atlanto-axoïdienne n'a pu impressionner la voie sensitive cutanée afférente des zones dorsales ni les centres sympathiques du système thoraco-lombaire.

Pautrier (2) a pratiqué 21 essais d'inoculation du lichen plan. Il a introduit dans le derme, ou déposé sur la peau préalablement scarifiée, le produit du broyage de papules jeunes de lichen ; il n'a obtenu aucun élément lichénien, après un temps variant de trois mois à sept mois et demi. Même chez deux sujets atteints de lichen plan, et qui semblaient devoir être sensibilisés, l'inoculation a été négative. Ces faits expérimentaux ne sont pas en faveur de l'origine microbienne de la maladie.

A ces arguments, Pautrier ajoute : la guérison du lichen par la radiothérapie, qui n'a aucune action microbicide ; la néoformation de tissu nerveux et les lésions nerveuses qu'il a signalées au niveau des papules ; la généralisation brusque et temporaire de l'éruption après la radiothérapie médullaire ; enfin le pouvoir pigmentogène du lichen plan, pouvoir qu'expliquent les relations du système nerveux avec le système pigmentaire.

La nature parasitaire du lichen plan a, en sa faveur, des faits non moins probants. Petges (3) pense que les troubles nerveux sont plus souvent la conséquence que la cause du lichen ; pas plus que Thibierge et d'autres, il n'a noté une augmentation de fréquence de cette affection pendant la dernière guerre. La littérature médicale possède quelques exemples de contagion possible. Bory (4) a cité 4 cas de lichen survenus après des piqûres de moustiques ; il a, en outre, noté (5) l'existence fréquente d'une plaque initiale ; mais ce fait d'observation est contesté par Pautrier et par Hudelo. Brocq considère comme vraisemblable l'origine parasitaire de certaines formes torpides du lichen plan ; l'arsenic exerce sur elles une action « presque comparable à celle qu'il exerce dans la syphilis », et le médicament topique le plus efficace, dans ces formes, est l'emplâtre de Vigo. La théorie parasitaire s'appuie, enfin, sur la guérison du lichen par les arsenicaux organiques, dont on connaît l'action parasiticide sur les trypanosomes et les spirochètes.

Milian, qui croit à la nature infectieuse du lichen plan (6), explique par le réveil d'un parasitisme latent, selon la théorie du biotropisme, l'apparition du lichen après les traitements arsénobenzoliques.

(1) *Loc. cit.*

(2) Résultats négatifs de 21 essais d'inoculation du lichen plan (*Réun. dermat. de Strasbourg*, 14 juin 1927).

(3) Sur l'origine nerveuse du lichen plan (*Ibid.*).

(4) Le lichen plan est-il contagieux et inoculable? (*IIIe Cong. des dermat. et syphil. de langue fr.*, Strasbourg, 1923).

(5) *Réun. dermat. de Strasbourg*, 14 juin 1927.

(6) *Bull. de la Soc. fr. de derm. et de syph.*, 7 juillet 1927, p. 483.

La guérison de l'affection par les rayons X peut être due à leur action microbicide établie par Trillat (7). Enfin, le pouvoir pigmentogène du lichen plan ne suffit pas, d'après Milian, à démontrer son origine nerveuse, puisque la syphilis fait, à chaque instant, des dépôts pigmentaires dans les régions où pullule le tréponème.

Lichen corné hypertrophique. — D'après Nicolas et ses élèves (8), le lichen corné hypertrophique n'est qu'une déviation du lichen plan, avec lequel il peut coexister chez le même sujet ou, mieux encore, sur un même point des téguments. Jeanselme et Burnier (9) font également rentrer le lichen corné hypertrophique dans le cadre du lichen plan ; il précède ou accompagne d'ordinaire le lichen plan de la peau ou des muqueuses ; il disparaît, quoique plus lentement que ce dernier, sous l'influence du traitement arsenical. Ravaut (10) a obtenu la guérison d'un lichen plan de la verge et d'un lichen corné des jambes, par l'électro-coagulation des seuls éléments cornés.

Au contraire, d'après Pautrier (11), le lichen corné hypertrophique est une forme anormale de lichénification, une « lichénification verruqueuse » ; sa structure histologique est analogue à celle des lichénifications géantes, et on n'y retrouve pas les lésions nerveuses signalées par Pautrier et Diss dans les papules du lichen plan. D'ailleurs, chez un malade traité par Hufschmitt (12), les rayons X ont guéri le lichen plan et sont restés sans action sur un lichen corné hypertrophique concomitant.

Toutefois, à côté des cas nettement caractérisés, il existe, d'après Pautrier et Diss (13), de rares faits intermédiaires constituant des hybrides de lichen plan et de lichénification.

Lichen nitidus. — Le lichen *nitidus* a été décrit par Pinkus, d'abord en 1901, puis plus complètement en 1907. Les formes localisées sont actuellement bien connues. W. Barber (14) a étudié spécialement les formes généralisées, caractérisées par la présence, en dehors de papules discrètes, de plaques diffuses pityriasiformes ou psoriasiformes, rouge jaunâtre, occupant surtout les plis des coudes et des jarrets.

L'origine tuberculeuse de la maladie, admise dès 1908 par Kych et M. Donagh, est défendue par Jeanselme et ses élèves (15). Cette opinion repose sur

(7) Recherches sur l'action bactéricide des rayons X (*Ann. de l'Institut Pasteur*, juin 1927, p. 563).

(8) J. Nicolas, J. Gaté et G. Massia, Lichen corné et lichen plan (*Réun. dermat. de Strasbourg*, 14 juin 1927).

(9) *Ibid.*

(10) *Ibid.*

(11) Le lichen corné hypertrophique est une forme anormale de lichénification, qui peut se surajouter à du lichen plan ou en rester totalement indépendante (*Ibid.*).

(12) Lichen plan traité par la radiothérapie médullaire. Lichen corné hypertrophique surajouté radio-résistant (*Réun. dermat. de Strasbourg*, 16 janv. 1927).

(13) L'anatomie pathologique des hybrides de lichen plan et de lichénification (*Ibid.*, 14 juin 1927).

(14) Lichen *nitidus* (*Ibid.*).

(15) Burnier et Rejseck, Lichen *nitidus* (*Bull. de la Soc. fr. de derm. et de syph.*, 9 juin 1927, p. 417).

la structure tuberculoïde des lésions, sur l'aspect clinique des papules, plus petites et moins violacées que celles du lichen plan, sur l'intégrité de la muqueuse buccale, enfin sur l'amélioration fréquente de l'affection par la tuberculine.

Cette origine tuberculeuse est contestée par Barber et par Civatte (1) ; ce dernier auteur considère le lichen *nitidus* comme une variété, assez rare, de lichen plan, avec lequel il peut coexister chez un même malade.

Éruptions provoquées. — Un grand nombre d'éruptions médicamenteuses sont dues, d'après Milian (2) au réveil d'une infection latente, par suite d'un biotropisme du médicament. Chez un malade atteint de lymphangite du membre supérieur, Milian et Lenormand (3) ont observé un érythème scarlatiniforme consécutif à l'ingestion de 0gr,50 de *véronal*. Après guérison de l'érythème, une nouvelle dose de 0gr,50 de véronal provoqua, chez ce malade, une nouvelle éruption scarlatiniforme, moins intense que la première, avec fièvre analogue à celle qu'on observe à la suite des petites septicémies chirurgicales ; ce qui démontre la nature infectieuse, et non toxique, de l'érythème.

Il est difficile de prouver la nature exacte de ces érythèmes scarlatiniformes, mais les érythèmes rubéoliformes sont des rubéoles vraies, avec engorgements ganglionnaires souvent considérables ; et Milian a observé la contagion d'un érythème morbilliforme novarsenical à deux nourrissons, qui ont contracté la rougeole.

Jausion (4) admet également la nature biotropique des érythèmes provoqués, dans des délais voisins de neuf jours, par les injections de *chlorométhylate de diamino-acridine* chez les blennorragiens hospitalisés et soustraits à tout contage. Les injections intraveineuses de gonacrine provoquent, d'ailleurs, parfois, des érythèmes dont l'interprétation est encore difficile, comme l'a signalé Marceron (5).

Dans un cas relaté par Lotte (6), un jeune enfant ayant eu la varicelle, puis une coqueluche traitée par des injections de *vaccin* anticoquelucheux, présenta une nouvelle éruption de varicelle, avec zona associé, onze jours après la première injection de vaccin et deux mois après la guérison de la première varicelle. Ce fait ne s'explique, d'après l'auteur, que par un biotropisme du vaccin.

D'après Milian (7), les accidents tardifs qui constituent la *maladie du sérum* sont également de nature infectieuse. L'érythème scarlatiniforme ou l'urticaire avec fièvre et arthralgies sont identiques aux érythèmes du neuvième jour provoqués par les arsénobenzènes. Ces accidents peuvent, d'ailleurs, se produire sans injection préalable de sérum ; c'est ainsi qu'une malade, n'ayant reçu aucune injection sérique, eut successivement un anthrax et une urticaire généralisée avec paralysie deltoïdienne, c'est-à-dire les phénomènes qu'on observe surtout après les injections de sérum antitétanique chez les blessés infectés. Cette observation montre que le sérum n'est pas la cause des accidents qu'il provoque ; ceux-ci sont dus au staphylocoque.

L'*urticaire* est souvent d'origine infectieuse, d'après Milian (8), et a pour cause le staphylocoque dans 80 p. 100 des cas ; les autres cas étant dus à diverses infections, parmi lesquelles figure la syphilis. Le rôle de la syphilis héréditaire dans la production de l'urticaire a été affirmé par Ravaut, Gougerot et Marcel Pinard. Dans un cas étudié par Gougerot et ses collaborateurs (9), un malade hérédo-syphilitique présentait une urticaire, avec choc humoral intense, occasionnée par le froid. D'autres faits d'urticaire dus au froid ont été observés par P. Ravaut chez deux malades, et par J. Watrin (10). L'exposition au froid provoquait, de même, des placards urticariens, avec choc humoral, chez un alcoolique-morphinomane étudié par Joltrain, Morat et Ley (11) ; le gardénal et surtout la pilocarpine firent disparaître l'urticaire et permirent la cure de démorphinisation.

Parmi les autres causes provocatrices de l'urticaire, Pasteur Vallery-Radot et ses élèves (12) ont noté l'effort musculaire chez une femme asthmatique, dont la diathèse colloïdoclasique était due au terrain familial. Eschbach (13) a signalé le contact des *primevères* ; ce même contact déterminait, chez une malade observée par Giacardy (14) une dermatite caractérisée par la prédominance des bulles.

(1) Lichen nitidus et lichen plan (*Réun. dermat. de Strasbourg*, 14 juin 1927).

(2) Les éruptions médicamenteuses (*Paris méd.*, 14 janv. 1926, p. 77. *Rev. fr. de derm. et de vénéréol.*, avril 1926, n° 4, p. 211. *IIIe Congrès des derm. et des syph. de langue française*, Bruxelles, 1926). — Biotropisme microbien par agents physiques (*Rev. fr. de derm. et de vénéréol.*, juin 1927, p. 362).

(3) Erythème du neuvième jour, dû au véronal (*Bull. de la Soc. fr. de derm. et de syph.*, 10 mars 1927).

(4) *Ibid.*, p. 166.

(5) A propos de certaines éruptions observées au cours du traitement par le jaune d'acridine en injections intraveineuses (*Ibid.*, 10 nov. 1927, p. 559). — MARCERON et IMBERT, Un cas d'érythème morbilliforme observé au cours d'un traitement par injections intraveineuses de jaune d'acridine (*Ibid.*, p. 556).

(6) Zona et varicelle par biotropisme (*Ibid.*, 7 avril 1927, p. 237).

(7) Pathogénie des accidents et éruptions du sérum (leur origine biotropique) (*Rev. fr. de derm. et de vénéréol.*, mars 1927, n° 3, p. 147. (*Bull. de la Soc. fr. de derm. et de syph.*, 10 mars 1927, p. 167).

(8) L'urticaire infectieuse (*Paris méd.*, 15 janv. 1927, p. 81).

(9) GOUGEROT, PEYRE, MOUTET et BOURDILLON, Urticaire par le froid (*Bull. de la Soc. fr. de derm. et de syph.*, 12 mai 1927, p. 321).

(10) Urticaire par le froid (*Réun. dermat. de Nancy*, 8 juillet 1927).

(11) Urticaire géante observée chez un morphinomane à chaque tentative de sevrage (*La Presse méd.*, 9 nov. 1927, p. 1361).

(12) PASTEUR VALLERY-RADOT, CARRIÉ, BLAMOUTIER et LAUDAT, Urticaire et phénomènes de choc déclenchés par l'effort musculaire (*Ibid.*, 15 juin 1927, p. 737).

(13) Intolérance cutanée aux primevères (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 11 févr. 1927, p. 185).

(14) Dermatite primulaire intense à forme bulbeuse (*Ann. de derm. et de syph.*, août-sept. 1927).

Dujardin et Decamps (1) considèrent comme une urticaire véritable le dermographisme en relief. Celui-ci serait dû à ce que l'action mécanique qui le provoque libère un antigène fixé dans le derme par pexie hépatoïde ; c'est un symptôme d'insuffisance hépatique.

Les *bromides* végétantes, dont Jeanselme et Burnier (2) ont observé un cas chez une fillette âgée de quatre mois, ne sont pas d'origine toxique, d'après Milian (3) ; ce sont des folliculites suppurées conglomérées à staphylocoques, c'est-à-dire des folliculites biotropiques, qu'on doit traiter comme des accidents infectieux, par les pulvérisations boriquées et l'eau d'Alibour.

Chatellier et Mériel (4) ont cité deux cas d'érythème scarlatiniforme provoqué par l'ingestion de *pyréthane*, préparation qui contient une notable proportion d'antipyrine. Chez un malade hyperhidrosique, observé par Lortat-Jacob et Legrain (5), l'application d'une pommade à l'antipyrine avait déterminé une éruption érythémato-pigmentée dans les régions à sudation abondante ou exposées à des pressions.

Plusieurs faits d'*hyperkératose folliculaire* et de *mélanose* professionnelles ont été observés : par Sézary, Pasteur, Vallery-Radot et Benoist (6), chez un ouvrier tourneur sur métaux ; par Hudelo et ses élèves (7), chez un terrassier qui manipulait des traverses de bois injectées à la créosote ; par Ravaut et Vibert (8), chez un ouvrier occupé à tremper des écrous dans de l'huile et du pétrole (kératose folliculaire et boutons d'huile sans mélanose), et chez une ouvrière occupée à polir des vis de cuivre avec de l'huile de vaseline. Dans aucun de ces cas, on n'a pu invoquer ni une alimentation mélanogène, ni un facteur endocrino-sympathique ; les auteurs précédents admettent, avec Lortat-Jacob et Legrain (9), que la mélanose, dans ces cas, est due à une cause interne dont la nature ne peut encore être précisée.

Lupus érythémateux. — La nature du lupus érythémateux est encore discutée. Les uns, à l'exemple des anciens médecins de l'hôpital Saint-Louis, le considèrent comme d'origine tuberculeuse ; les autres, comme d'origine streptococcique. Plus récemment, les bons résultats obtenus, dans cette maladie, par le traitement antisyphilitique ont fait soupçonner l'origine syphilitique possible de l'affection.

Ravaut et Boccage ont trouvé la réaction de Bordet-Wassermann positive chez 8 malades sur 22 qu'ils ont traités. J. Schaumann et K. Heden (10), chez 44 sujets atteints de lupus érythémateux avec réaction négative aux techniques classiques de Bordet-Wassermann et de Sachs-Georgi, ont obtenu une réaction partiellement positive, chez 17 d'entre eux, en triplant la dose de sérum utilisée pour la réaction ; ces auteurs n'osent déduire de cette constatation une conclusion sur la nature syphilitique ou non de la maladie.

Ravaut et Boccage (11) ont, dans les deux tiers des cas, guéri le lupus érythémateux par la médication arsénobenzolique. Ravaut a noté que celle-ci agit surtout sur les lésions congestives et, de plus, qu'elle est souvent mal tolérée par ces malades. Ce dernier fait a été confirmé par J. Watrin (12), qui a traité avec succès quatre malades par l'arsénobenzol.

Lortat-Jacob et Legrain (13) ont guéri, par 14 injections bi-hebdomadaires de carbonate de bismuth, un lupus érythémateux du nez, évoluant depuis plus de deux ans chez une hérédo-syphilitique ayant une réaction de Bordet-Wassermann négative. De même, Sézary et Benoist (14) ont guéri deux cas et amélioré notablement un autre cas de lupus érythémateux par 12 injections d'hydroxyde de bismuth, chez des sujets ayant une réaction de Bordet-Wassermann négative. Mais tous les auteurs n'ont pas obtenu d'aussi bons résultats de la médication bismuthée ; Hudelo (15) a constaté une récidive du lupus survenue un an après la guérison par le bismuth, et Lortat-Jacob (16) considère comme exceptionnelle la guérison complète par le bismuth.

On s'est demandé, enfin, si le lupus érythémateux ne doit pas être envisagé comme un syndrome susceptible d'être provoqué par des causes diverses. Milian (17) admet deux formes différentes de lupus érythémateux : le lupus érythémateux folliculaire ou herpès crétacé de Devergie, et le lupus dit vasculaire (Besnier). L'herpès crétacé semble être d'origine tuberculeuse ; il se développe chez des sujets tuberculeux et il réagit à la tuberculine. Par contre,

(1) Le dermographisme en relief ou urticaire factice est une urticaire vraie (*Bruxelles méd.*, 6 mars 1927, p. 589).

(2) Un cas de bromides végétantes (*Bull. de la Soc. fr. de derm. et de syph.*, 10 mars 1927, p. 169).

(3) Bromides chez l'enfant (*Paris méd.*, 21 mars 1925, p. 272).

(4) Eruption par le pyréthane (*Bull. de la Soc. fr. de derm. et de syph.*, 13 janv. 1927, p. 30).

(5) Antipyrinides symétriques chez un malade atteint d'hyperhidrose (*Ibid.*, 12 mai 1927, p. 336).

(6) Mélanose de Riehl, boutons d'huile, hyperkératose folliculaire, chez un ouvrier tourneur sur métaux (*Ibid.*, 10 mars 1927, p. 139).

(7) HUDELO, RABUT, CAILLIAU et MORNET, Mélanose chez un terrassier des chemins de fer, ayant manipulé des traverses injectées à la créosote (*Ibid.*, p. 144).

(8) Deux cas de kératose folliculaire, avec bouton d'huile dans l'un et mélanose dans l'autre (*Ibid.*, 7 avril 1927, p. 214).

(9) Mélanose de Riehl (*Ibid.*, p. 194).

(10) Sur la réaction de Bordet-Wassermann dans le lupus érythémateux, pratiquée au moyen de sérum à fortes doses (*Ibid.*, 12 mai 1927, p. 366).

(11) *Ann. de derm. et de syph.*, déc. 1926.

(12) Le traitement du lupus érythémateux par les arsénobenzènes (*Réun. dermat. de Nancy*, 8 juillet 1927).

(13) Lupus érythémateux du visage chez une hérédo-syphilitique. Guérison par le bismuth (*Bull. de la Soc. fr. de derm. et de syph.*, 13 janv. 1927, p. 19).

(14) Action remarquable du traitement bismuthique dans deux cas de lupus érythémateux (*Ibid.*, 9 juin 1927, p. 382).

(15) *Ibid.*, p. 384.

(16) *Ibid.*, p. 385.

(17) Lupus exanthématique subaigu généralisé streptococcique (*Rev. fr. de derm. et de vénéréol.*, févr. 1927, n° 2, p. 71).

le lupus vasculaire paraît être une érythrodermie d'origine streptococcique.

Milian a déjà observé, avec Meyer (1), un cas de lupus exanthématique mortel, dans lequel on ne put déceler de tuberculose tandis que, à l'autopsie, on trouva, par culture, le streptocoque dans la rate. Plus récemment, Milian a observé un cas très analogue de lupus exanthématique subaigu généralisé, chez une femme qui succomba à un érysipèle de la face. Les examens cliniques et les recherches de laboratoire révélèrent la présence du streptocoque dans toutes les lésions, tandis qu'ils ne montrèrent pas la moindre trace de tuberculose.

Dermatoses streptococciques. — Le streptocoque semble, d'ailleurs, être l'agent d'un certain nombre de dermatoses considérées, d'ordinaire, comme non microbiennes. Il peut, du reste, exister à la surface de téguments en apparence normaux. Haxthausen (2), pour obtenir une culture pure de streptocoques et éliminer les staphylocoques qui leur sont si fréquemment associés, préconise un milieu en bouillon-pipette glucosé additionné de 1 p. 100 000 ou 1 p. 200 000 de crystal-violet. Cependant la culture en pipette, en bouillon-sérum, garde, pour Sabouraud (3), toute sa valeur et elle est peut-être même meilleure pour déceler les streptocoques dans les cas où ceux-ci sont peu nombreux.

Par sa nouvelle méthode de culture, Haxthausen a rencontré le streptocoque en peau saine, dans 7 p. 100 des cas. Th. Photinos (4) a, de son côté, recherché, par culture, le streptocoque sur la peau saine de 50 sujets fréquentant les milieux hospitaliers. Il a obtenu des cultures streptococciques dans 64 p. 100 des cas, le plus souvent chez des sujets ayant eu antérieurement ou ayant encore quelque lésion streptococcique ou même staphylococcique.

A ce propos, Sabouraud établit une différence essentielle entre la peau salie par des germes épars et celle qui est infectée par ces mêmes germes ayant pullulé sur elle. D'après lui, la culture ne permet pas de démontrer l'origine streptococcique d'une lésion cutanée ; la biopsie de cette lésion naissante peut seule montrer le microbe qui la détermine.

Les recherches de Haxthausen ont confirmé les travaux de Sabouraud sur l'impétigo, l'ecthyma, l'intertrigo rétro-auriculaire et le pityriasis simplex de la face. Sabouraud propose de grouper sous la dénomination de « streptococcides eczématiformes » tous les intertrigos non mycosiques, les furfurations contagieuses de la face, et les nombreuses lésions exfoliatives qui naissent autour des impétigos chroniques, de l'intertrigo rétro-auriculaire et de l'impétigo scabida d'Alibert.

Milian et Périn (5) ont constaté, par culture en bouillon-pipette, la présence du streptocoque dans les lésions d'une malade atteinte, depuis deux mois, de teigne amiantacée du cuir chevelu et d'impétigo rétro-auriculaire avec adénopathie cervicale. Cette malade a présenté, en outre, dans la région médiothoracique, des lésions ayant les caractères des séborrhéides ou de l'eczéma séborrhéique, et l'ensemencement de celles-ci a donné une culture du même streptocoque que celui trouvé dans les premières lésions. Les auteurs ont été ainsi conduits à se demander si les éruptions dénommées « séborrhéides » ne sont pas de nature streptococcique.

Gougerot (6) admet également que la plupart des fausses teignes amiantacées d'Alibert sont des dermo-épidermites amiantacées strepto-staphylococciques ; de même, beaucoup de soi-disant eczémas séborrhéiques et de parakératoses psoriasiformes sont des dermo-épidermites streptococciques infectées secondairement par le staphylocoque.

Sabouraud confirme l'origine streptococcique des dermites suintantes du cuir chevelu consécutives à un impétigo rétro-auriculaire chronique ; on rencontre ces dermites surtout chez des sujets soumis à une hygiène défectueuse, elles font partie des maladies que Sabouraud qualifie « maladies de stabulation ». Mais la fausse teigne amiantacée n'est pas toujours due, d'après cet auteur, à une infection streptococcique chronique ; la forme clinique qui se rapproche le plus du type décrit par Alibert n'est pas de nature microbienne.

Enfin L. Périn (7), ayant observé plusieurs cas de pityriasis rosé de Gibert développés à la suite de manifestations streptococciques diverses, tend à admettre que ce pityriasis est dû lui-même à une infection streptococcique plus ou moins atténuée ; la culture des squames pityriasiques lui a donné du streptocoque chez quatre malades sur sept examinés.

---

(1) *Bull. de la Soc. fr. de derm. et de syph.*, 8 nov. 1923.

(2) Les streptococcies épidermiques étudiées par une nouvelle méthode de culture (*Ann. de derm. et de syph.*, avril 1927, p. 201).

(3) Sur les streptococcides eczématiformes (*Ibid.*, juin 1927, p. 321).

(4) Le streptocoque de la peau normale (*Bull. de la Soc. fr. de derm. et de syph.*, 7 juillet 1927, p. 494).

(5) Teigne amiantacée, impétigo rétro-auriculaire, et séborrhéides (*Ibid.*, 13 janv. 1927, p. 16).

(6) *Ibid.*, p. 18.

(7) Impétigo streptococcique et pityriasis rosé de Gibert (*Ibid.*, 10 nov. 1927, p. 734).

DERMATOSES D'ORIGINE CANINE ET FÉLINE

PAR

les Drs HUDELO et RABUT

Médecin de l'hôpital Saint-Louis. Assistant de l'hôpital Saint-Louis.

C'est une notion d'ordre général que la peau humaine peut emprunter les parasites des animaux. Parmi la faune domestique, le chien et le chat sont, en raison de l'intimité avec laquelle ils partagent la vie de l'homme, particulièrement à même d'être une source de contagion, et tout médecin doit connaître les dermatoses qui peuvent en résulter. Celles-ci relèvent de causes multiples, les unes rares, les autres plus fréquentes, et que nous envisagerons successivement, nous bornant à signaler les premières pour insister davantage sur les autres.

Les **affections microbiennes** qui peuvent se développer sur la peau humaine, au contact du chien et du chat, ne présentent aucune spécificité vis-à-vis de ces animaux. Ceux-ci ne sont que des intermédiaires, sans doute possibles, mais exceptionnels, dans la transmission d'infections cutanées dont l'homme puise généralement la contagion parmi ses semblables; il n'y a guère à noter parmi elles que la staphylococcie. Celle-ci, qui peut, en effet, déterminer chez le chien des abcès chroniques, disséminés et fistulisés, de la furonculose et même de l'impétigo, paraît essentiellement susceptible de reproduire, chez l'homme, une pyodermite de type impétigineux.

Il existe des **insectes** qui s'attaquent communément à l'homme, au chien et au chat. Mais il ne semble guère que ceux-ci puissent être incriminés dans les ennuis de cet ordre dont souffrent leurs maîtres. Cependant, en ce qui concerne les puces, bien que, de chaque côté, il existe des parasites propres, les variétés du chat et surtout du chien peuvent s'attarder chez l'homme. La dernière, en parasitant la peau humaine, peut contribuer à la propagation de la peste (Neumann) ; pour Cadiot et Breton, elle constitue, sur le littoral méditerranéen, l'agent de transmission à l'enfant du *Leischmania infantum*.

Les véritables dermatoses d'origines canine et féline sont pratiquement constituées par les gales et les teignes, respectivement dues aux acariens et aux dermatophytes du chien et du chat.

Gales. — Nous ne parlerons pas des divers acariens communs à l'homme, au chien et au chat, tels que le trombidion ou les ixodes, car ils ne sont pas transmissibles d'animal à animal. Nous éliminerons de même le demodex, qui provoque, chez le chien, une affection fréquente et grave, la gale folliculaire, dont la transmission à l'homme a été signalée par Zürn (1877), Babes (1902), Lewandowsky (1907). En effet, les observations discutables de ces auteurs sont en opposition avec les essais, toujours vains, d'inoculation à l'homme, qui ont été tentés par Martenucci, Cornevin, Rivolta, Gmeiner.

Parmi les acariens qui parasitent le chien et le chat, deux seulement doivent être considérés comme susceptibles d'attaquer la peau de l'homme : ce sont le sarcopte *scabiei*, variété *canis*, et le notoèdre *minor*, variété *cati*, qui sont, pour les classiques, notamment pour Neumann, les agents respectifs exclusifs des gales psoriques canine et féline, bien que, d'après Henry et Leblois, il semble que le notoèdre félin se retrouve fréquemment chez le chien. Quoi qu'il en soit, pour la clarté de notre exposition, nous étudierons successivement la gale du chien, en ne considérant que son parasite principal, le sarcopte *scabiei canis*, et la gale du chat, due au notoèdre *minor*.

Gale du chien. — L'agent causal en est, comme nous venons de le voir, le sarcopte *scabiei canis*, très voisin du sarcopte humain, dont il ne diffère guère que par sa taille un peu moindre. Sa transmission à l'homme, admise depuis de nombreuses années par tous les auteurs vétérinaires, est à peine signalée dans les traités de dermatologie, où elle est considérée comme rare. Il est certain que la littérature médicale est pauvre en observations de ce genre et, en dehors des observations de Delafond (1862), de Walters (1898) et l'épizootie allemande de 1890, citée par Railliet, nous n'avons retrouvé, récemment, que les cas publiés en 1922, à la Société française de dermatologie, par Thibierge d'une part, Dubreuilh d'autre part, en 1924 en Allemagne par Alexander, et, en 1925, en Angleterre par Whitefield. Mais si les médecins observent exceptionnellement cette gale chez l'homme, soit qu'ils la rencontrent peu, soit qu'ils la méconnaissent, il résulte de l'enquête, menée par Thibierge dans les milieux vétérinaires, que, tout au moins à Paris, et notamment dans les quartiers du centre, la localisation humaine serait loin d'être rare, puisqu'un vétérinaire parisien aurait déclaré en observer une quarantaine de cas par an.

La gale canine paraît, en tout cas, beaucoup moins fréquente chez l'homme que la gale féline, ce qui, *a priori*, semble paradoxal ; le sarcopte *canis* est, en effet, beaucoup plus proche parent du sarcopte humain que le notoèdre *minor* du chat, et devrait donc se développer plus facilement dans la peau humaine. La raison en est vraisembla-

blement dans ce fait que, pour les gales animales, comme pour la gale vulgaire, la contagion se fait par un contact intime et prolongé, et le plus souvent dans le lit. Or, on couche plus facilement avec un chat qu'avec un chien, à moins que celui-ci ne soit de petite taille. Et, de fait, ce sont les propriétaires de petits chiens qui sont surtout atteints, mais le petit chien est un animal de luxe, beaucoup moins répandu que le chat.

La présence du sarcopte *scabiei canis*, dans la peau humaine, se traduit par un prurit plus ou moins intense, qui ne serait pas toujours à prédominance nocturne, puisque, dans le cas de Dubreuilh, il s'atténuait la nuit. Ce prurit s'accompagne d'une éruption de papulo-vésicules, d'abord un peu acuminées et roses, qui se transforment ensuite rapidement en papules de prurigo avec ou sans base ortiée. C'est une éruption relativement discrète, disséminée, atteignant surtout la face antérieure des avant-bras, la paroi abdominale, la face interne des cuisses, mais sans topographie nettement spécialisée et ne se retrouvant pas notamment aux mains ni aux organes génitaux. Il n'existe pas de sillons, mais parfois des éminences acariennes comparables à celles de la gale vulgaire, et où Dubreuilh a pu retrouver le parasite vivant.

Les observations publiées ne donnent que des renseignements assez vagues sur l'évolution de la sarcoptose canine, et il semble possible que ce parasite puisse s'acclimater dans la peau humaine, et y entraîner des lésions durables, contrairement à ce qui se passe avec le notoëdre *minor*, mais si sa disparition peut être entraînée par un traitement approprié, le sarcopte semble avoir parfois déclenché, ainsi que l'avait signalé Thibierge, un prurit susceptible de survivre à la lésion objective. C'est ainsi que chez deux malades atteintes de gale canine, que nous avons observées en ville, le prurit persista fort longtemps après l'application de la frotte classique, alors que la peau avait repris un aspect normal.

Gale du chat. — Beaucoup mieux connue des dermatologistes, la gale d'origine féline serait relativement fréquente, puisque Thibierge, en 1922, estimait à 100 ou 200 le nombre des cas observés en un an, à la consultation de Saint-Louis. Le notoëdre *minor* (variété *cati*), qui en est la cause, est sensiblement plus petit que les sarcoptes vrais. Son corps est arrondi sans plis importants et présente un anus dorsal.

Sa transmission à l'homme a été signalée, comme celle du chien, dès la fin du XVIII[e] siècle, par Chabert, et il en a été rapporté depuis de nombreux exemples. Mais c'est Thibierge qui, le premier, fit un travail d'ensemble sur la question, en précisant les symptômes propres à l'éruption humaine, dont la description fut reprise par son élève Stiassnie.

L'élément éruptif est constitué, au début, par une papule, parfois ortiée, rappelant celle du strophulus et qui, bientôt, se coiffe d'une vésicule et se transforme enfin, au bout d'une dizaine de jours, en une papule typique de prurigo. Il s'agit donc, en soi, d'un élément banal que rien ne distingue des papules de prurigo de causes diverses. Mais ce qui caractérise l'éruption, c'est, en premier lieu, son aspect monomorphe, sans traînées de grattage, sans pustules, sans eczématisation et sans sillons. Sur ce dernier point, tous les auteurs sont d'accord, sauf Majocchi qui, en 1887, aurait, dans un cas, noté la présence de nombreux sillons.

Un deuxième point individualise, tout au moins dans sa forme habituelle, l'éruption notoédrique : sa topographie, qui est commandée par le contact habituel du malade avec l'animal infecté, d'où groupement des lésions. Dans les cas les plus fréquents et les plus caractéristiques, c'est un placard plus ou moins large, parfois sous-tendu d'un érythème rarement ortié, de papules qui, plus denses au centre, s'essaiment, à la périphérie, en éléments aberrants. Ce placard présente une distribution variable, suivant l'emplacement habituel du chat malade contre le corps de son propriétaire, mais c'est sur la poitrine, aux confins de l'épaule et sur la face interne du bras, qu'on le rencontre le plus souvent.

A côté de cette forme localisée, existe, plus rarement, une éruption généralisée, soit d'éléments diffus, disséminés sur l'ensemble du corps, soit répartie en plusieurs foyers, notamment sur le thorax, mais ne présentant pas les localisations électives de la gale humaine aux mains et aux organes génitaux. Cette forme, déjà signalée par Thibierge et Stiassnie, a été retrouvée par Lévy en 1923 et 1924, à Francfort, au cours d'épidémies, dans une crèche de nourrissons, dont certains présentaient même des lésions de la face et du cuir chevelu. La dissémination des éléments, dans les cas de l'auteur allemand, pouvait s'expliquer par le mode de contamination. Il fut, en effet, supposé que celle-ci eut lieu par l'intermédiaire du linge qu'auraient infecté les chats d'une blanchisserie.

Quelle que soit sa forme, l'éruption s'accompagne d'un prurit variable, généralement intense, à prédominance nocturne, pouvant rendre le sommeil impossible.

L'évolution de cette affection est, si l'on peut

dire, épisodique, à considérer qu'il n'y ait eu qu'une contamination, car le parasite du chat ne vit pas longtemps dans la peau humaine. L'éruption, qui a débuté en moyenne douze à vingt-quatre heures après le contact infectant, s'éteint, si ce contact n'est pas renouvelé, en une semaine, ou moins, laissant parfois le prurit subsister plus longtemps.

Des expérimentations, pratiquées en 1914 par Barbaglia, et renouvelées par Stiassnie, il résulte qu'on ne peut retrouver le notoèdre dans la peau humaine, au delà du quatrième jour pour le premier auteur, après vingt-quatre heures suivant le second. C'est dire que, dans la pratique courante, où l'on ne voit pas souvent le malade aussitôt, il est fort difficile de mettre le parasite en évidence. Ces faits montrent, en outre, que si la contamination d'homme à homme est possible (Stiassnie), elle ne l'est que pendant un délai très court.

Diagnostic et traitement des gales animales. — Le diagnostic des éruptions provoquées, chez l'homme, par les acares du chien et du chat (plus facile dans ce dernier cas où les signes objectifs sont plus caractérisés) se fait surtout par l'absence des signes positifs de la gale humaine (sillons, topographie élective) et par l'anamnèse. Le médecin doit y penser toutes les fois qu'il se trouve en présence d'un prurigo d'aspect parasitaire, mais dont il ne trouve pas *a priori* l'explication. Aux renseignements fournis sur l'existence, dans le voisinage du malade, d'un chien ou d'un chat, atteint ou non d'une affection cutanée appparente, on ajoutera l'examen de l'animal en question. Cet examen permettra, le cas échéant, de retrouver, sinon le parasite, dont la recherche est toujours fructueuse chez le chat, mais plus difficile chez le chien, tout au moins des lésions caractéristiques. Chez le chien, la gale sarcoptique commence par envahir la tête, déterminant, à la racine du rebord antérieur des oreilles, une fine desquamation donnant au palper l'impression de sable fin (Henry et Leblois). Puis l'éruption se généralise, en un mois, à toute la surface du corps. Celle-ci est alors semée de plaques de dépilation plus ou moins complète, parfois erythémateuses ou vésico-pustuleuses, plus souvent recouvertes soit de squames, soit plutôt de croûtes brunâtres. Quant aux lésions du chat, elles sont faciles à reconnaître, en raison de leur aspect et de leur topographie : il s'agit d'une hyperkératose en cuirasse, résultant de l'agglomération de croûtes grisâtres et recouvrant la tête, en partie dépilée, depuis le front jusqu'à la nuque, qu'elle dépasse rarement, la mort survenant généralement avant que ne se produise une plus grande extension. Cette gale, d'après Leblois, ne serait pas prurigineuse, et les lésions des extrémités des pattes, qui peuvent coexister, seraient le résultat d'une inoculation, par grattage dû à une otocariose concomitante.

Le *traitement* de la gale féline chez l'homme est simple : il suffit d'en supprimer la cause, c'est-à-dire l'animal infectant. L'affection guérira d'elle-même, et quelques applications neutres ou mentholées auront facilement raison du prurit concomitant. Pour la gale d'origine canine, il n'est pas sûr que la guérison soit toujours aussi facile, surtout s'il s'agit du sarcopte, et non du notoèdre. Il est, dans ces cas, prudent de recourir au traitement de la gale humaine, soit par la frotte classique, soit par la méthode de Milian. Les observations de Thibierge et les nôtres montrent, en outre, qu'il convient de continuer le traitement du prurit par nervins ou applications antiprurigineuses.

Teignes. — S'il faut remonter jusqu'à Ernst (de Zurich) en 1820, pour retrouver la notion de transmission à l'homme des trichophyties animales, c'est sensiblement plus tard que la possibilité de cette contagion fut signalée par le chat (Finger en 1865) et le chien (Friedberger en 1876). Puis les observations se multiplièrent, en même temps que les travaux de laboratoire apportaient des précisions sur les dermatophytes transmis.

Après la tendance qu'eurent autrefois certains auteurs, d'accorder à ces mycoses des caractères spécifiques et une terminologie en rapport avec un animal déterminé, les travaux de Sabouraud ont permis, en différenciant une série de types bien définis, de constituer des groupements basés sur la morphologie des parasites, tant microscopique que culturale, et sur les lésions cliniques qu'ils sont susceptibles de déterminer. C'est pourquoi, au lieu d'envisager respectivement pour le chien, puis le chat, des dermatophytes qui peuvent être communs à l'un et à l'autre, nous ferons une étude successive des épidermophyties que l'un ou l'autre peut transmettre à l'homme. Celles-ci peuvent être tricophytiques, faviques et surtout microsporiques.

Trichophyties. — La trichophytie semble être surtout le fait du chien. Friedberger et Fröhner la décrivaient, en 1891, comme très fréquente en Allemagne, et sous un aspect qui, d'après Sabouraud, était très analogue à ce qui fut ultérieurement identifié comme microsporie du type *Microsporon lanosum.*

Plus rare en France, la trichophytie transmise à l'homme par le chien ou même le chat est

habituellement due à l'un des trichophytons *microïdes*, qui sont parasites ordinaires des animaux domestiques et notamment du cheval. Mais, chose remarquable, dit Sabouraud, ils n'habitent sur l'homme que par occasion, car on n'a jamais observé d'épidémies humaines de plus de 2 ou 3 cas.

Au point de vue clinique, nous n'avons pas besoin d'insister sur la lésion typique, généralement unique, que provoquent, chez l'homme, les trichophytons microïdes : c'est, à la période d'état, ce macaron saillant, criblé d'orifices folliculaires, qu'on appelle le kérion, et dont les sièges de prédilection sont, chez l'adulte, les mains et les poignets, et, chez l'enfant, le cuir chevelu. Le diagnostic en est le plus souvent facile. Dans les cas douteux, où l'on pourrait hésiter en faveur d'une pyodermite staphylococcique, la recherche du parasite et sa culture viendront trancher la question. Ces champignons sont caractérisés microscopiquement par une gaine extrapilaire de petites spores, se différenciant de celles des microspories par ce fait qu'on peut en dissocier les éléments en chapelets. Leurs cultures se présentent, suivant qu'il s'agit de *gypseum* ou de *niveum*, soit sous un aspect poudreux ou plâtreux, soit en duvet neigeux.

Sous forme de kérion, également, ou de lésions circinées impétigineuses, se présente le type rare de trichophytie *à culture faviforme*, isolé par Bodin, et dont une observation humaine d'origine canine a été fournie par C. Fox et Blaxall.

A côté des trichophytons microïdes, il faut d'autre part citer le *Trichophyton caninum* de Matruchot et Dassonville, qui serait un ectothrix mégaspore ; mais ce champignon n'est admis que sous toutes réserves par Sabouraud, qui ne l'a jamais rencontré, ni chez le chien, ni chez l'homme.

Enfin, le cas de Bunch, qui, en 1891, a signalé un *trichophyton cérébriforme* sur un enfant de neuf ans et le chat de la maison, est également considéré comme incertain par Sabouraud.

Favus. — Le favus du chat, signalé pour la première fois par Jacquetant en 1847, a été retrouvé, depuis, à plusieurs reprises, également sur le chien et d'autres animaux qui l'emprunteraient eux-mêmes à la souris. Sa transmission à l'homme par le chat, déjà observée par Jacquetant, si elle est actuellement prouvée, semble cependant n'avoir été relevée de façon précise qu'un petit nombre de fois, et Sabouraud considère comme négligeable la proportionnalité des cas de favus humain, de provenance animale.

Rare également l'*Achorion gypseum* de Bodin, qui peut donner chez l'homme des lésions du type kérion ou herpès circiné, et dont un cas a été observé par Sabouraud chez un enfant qui le tenait de son chien. Nous avons nous-mêmes, il y a peu de temps, identifié par culture ce parasite, dans des circinations impétigineuses et des éléments érythémato-bulleux, chez une malade contaminée par son chien.

Nous ne ferons que signaler, enfin, la mycose appelée favus du chien, due à l'*Oospora canina*, de Sabrazès Costantin, car elle n'a été observée que par inoculation expérimentale, chez l'homme, où elle a pu produire des godets comparables à ceux du favus ordinaire.

Microspories. — Les microspories constituent, sans aucun doute, le chapitre le plus important des dermatophyties susceptibles d'être transmises à l'homme par le chien et le chat. Elles peuvent être dues à deux parasites, qui se ressemblent beaucoup et, dit Sabouraud, pourraient être considérés comme deux variétés fixes, issues originairement d'un même type : le *Microsporon lanosum* de Sabouraud (ou *caninum* de Bodin) et le *Microsporon felineum* de C. Fox et Blaxall.

Le premier, plus fréquent, se rencontre davantage chez le chien, et le second est surtout l'hôte du chat ; mais l'un et l'autre peuvent se rencontrer chez les deux animaux. La fréquence totale de ces deux microsporons est extrêmement variable suivant les pays. C'est en Angleterre, où le *felineum* est plus commun, qu'elle semble atteindre son maximum. En Belgique, elle a fait l'objet d'observations multiples, de la part notamment de Lefèvre et, plus récemment, de Halkin qui a observé à Liège une épidémie due au *felineum*. En France, le *lanosum* surtout semble relativement fréquent, et il a été particulièrement étudié par Suis et Safran, dans la région toulousaine. Depuis, Massia, à Lyon, en 1925, dénombrant le cas de teignes de l'année précédente, signale 36 microspories, dont 16 dues au *lanosum*, tandis que quelques années auparavant (1917) Brault et Viguier déclarent, dans leur statistique d'Alger, n'avoir observé qu'un cas de microsporie en douze ans.

En Allemagne, d'après les travaux récents, la microsporie semble actuellement plus fréquente qu'avant guerre. Mais dans les épidémies de Rhénanie et de Berlin, étudiées par Specht, Hoffmann, Buschke, il n'est pas fait mention des variétés canine ou féline. La microsporie canine ou féline est rare en Italie, puisque depuis la première observation signalée en 1897 par Mibelli père, jusqu'en 1924, on ne retrouve dans la littérature italienne, pour le *lanosum*, que 3 cas (Martinotti à Gênes, en 1912 ; Venotti à Naples,

en 1916 ; Mibelli en Toscane, en 1924) et pour le *felineum*, les 2 cas de Gavazzoni (Bergamo) et les 9 cas de Radaeli à Gênes. Rare également est la microsporie en Roumanie, puisque c'est seulement en 1926 qu'est signalée, dans ce pays, la première épidémie par Théodorescо, qui ne parle d'ailleurs que du *Microsporon Audouini*. Au Portugal, da Mello écrit en 1922 que si le trichophyton est assez fréquent, le microsporon y est rare (un seul cas, et non identifié). Enfin, en Suisse, le microsporon est particulièrement rare. Cependant, en 1908, Zollikofer signala, à Saint-Gall, une épidémie importante de *lanosum*, d'origine féline.

Nous en avons, pour notre part, observé en 1925 un foyer, dont l'un de nous a parlé à la Société de dermatologie ; il s'agissait de trois personnes contaminées par un chat et chez lesquelles il fut retrouvé du *Microsporon lanosum*. Plus récemment, au cours de l'été dernier, il nous a été donné de constater deux foyers, en rapport avec des chats siamois et relevant du *Microsporon felineum*. L'un comportait toute une famille (le père et quatre filles) ; l'autre comprit d'abord le milieu familial (deux maîtres et deux domestiques) puis deux clientes de l'un des maîtres, qui était médecin, et deux autres personnes du voisinage, sans compter la vieille chienne de la maison, qui fut également atteinte.

Au point de vue clinique, ces microspories atteignent des sujets de tous âges, frappant, soit chez l'enfant le cuir chevelu, soit chez l'homme la barbe, ou, chez l'un et l'autre, les parties glabres. Elles peuvent déterminer des épidémies, qui, à l'encontre de celles du *Microsporon Audouini* (surtout scolaires) ont un caractère familial, point sur lequel insistent tous les auteurs. Chez l'enfant, elles déterminent une tondante qui peut simuler entièrement celle du *Microsporon Audouini*, mais s'accompagnent souvent d'un état inflammatoire, plus ou moins marqué par de la rougeur ou de l'irritation, en même temps que les plaques sont plus petites et plus nombreuses. Elles s'en différencient encore par la fréquente coexistence d'inoculations aux parties glabres, et la guérison plus rapide.

Sur les parties glabres, ces microspories se traduisent par une éruption, siégeant le plus souvent au niveau des régions découvertes (face, nuque, avant-bras), parfois plus étendue, rarement généralisée. Il s'agit d'éléments qui peuvent être, en tous points, semblables à ceux de l'herpès circiné, ou se rapprocher des cocardes de l'herpès iris ; dans d'autres cas, il s'agit de cercles érythémateux secs, à centre bistré, avec liséré rouge, simulant plus ou moins des eczématides, ou, comme cela a été signalé par Thibierge et Legrain, de lésions nettement impétigineuses. Dans la forme généralisée signalée par Nobl, il s'agissait de placards recouverts de croûtes mellicériques et entourés de pustules miliaires. Comme cet auteur et comme Legrain, nous insistons sur l'aspect impétigineux des lésions. En effet, chez tous les malades atteints de *Microsporon felineum* que nous avons observés, en deux foyers, au cours de l'été dernier, l'éruption était identique : atteignant au maximum ou exclusivement les parties découvertes (visage, cou, nuque, partie supérieure de la poitrine), elle était composée de quelques éléments arrondis érythémato-squameux, mais surtout de lésions très inflammatoires, qui avaient, chez le premier malade observé, fait porter le diagnostic d'impétigo. Les unes bulleuses, des dimensions d'une tête d'épingle à celle d'une pièce de 50 centimes, les autres annulaires, avec centre érythémateux entouré de bourrelet vésiculeux ou vésico-bulleux, elles commençaient par un stade extrêmement suintant pour aboutir à la formation de croûtes dorées mellicériques. Évoluant lentement chez les uns, avec une rapidité foudroyante chez d'autres, cette éruption s'accompagnait en outre d'un prurit intense.

Le diagnostic des microspories canine et féline s'appuie sur cet aspect généralement inflammatoire qui provoque un interrogatoire du malade, en ce qui concerne sa fréquentation des animaux domestiques, et, le cas échéant, une confrontation avec l'animal contaminateur. Les lésions de celui-ci commencent par des zones de boursouflure des poils, recouvertes de croûtes et qui aboutissent ensuite à des taches circinées alopéciques, susceptibles de prendre secondairement l'aspect de folliculites suppurées. Mais il ne faut pas toujours s'attendre à trouver un ensemble aussi net : Thibierge a montré que l'affection risque de passer inaperçue à un examen superficiel, car elle peut se borner à un simple éclaircissement des poils, avec quelques squames pityriasiques ; c'était notamment le cas des deux chats siamois que nous avons observés l'été dernier et dont les propriétaires nous avaient affirmé qu'ils étaient parfaitement sains.

Des renseignements plus précis seront d'ailleurs fournis par le laboratoire : les microsporons *lanosum* et *felineum* ont comme premier caractère de se retrouver en abondance dans les squames, où ils constituent un feutrage épais de filaments que l'examen microscopique révèle

comme très voisins du *Microsporon Audouni*. Tout à fait semblables l'un et l'autre par leur aspect microscopique comme par leurs lésions cliniques, le *lanosum* et le *felineum* ne diffèrent que par des détails concernant leurs cultures. L'un et l'autre, comme tous les microsporons animaux, présentent une culture de type vivace, dans laquelle on trouve rapidement des amas de fuseaux multiloculaires, et qui deviennent pléomorphiques en quatre à six semaines. Mais le *lanosum* donne, sur sa culture, un anneau laineux, tandis que le *felineum* produit un disque plat régulier, auréolé de jaune-citron.

Le traitement des teignes animales est celui de toutes les épidermomycoses, et nous n'y insisterons pas. Simple pour les parties glabres, il est constitué par des badigeonnages d'alcool iodé au centième, auquel on pourra associer une pommade chrysophanique du centième au vingtième ; mais si la guérison est généralement rapide, elle peut être longue à survenir, puisque le médecin dont nous avons parlé plus haut nous a signalé que, dans la petite épidémie dont il fut victime, l'éruption dura quelques jours chez l'un de ses domestiques, deux semaines chez l'autre, trois semaines chez lui et trois mois chez sa tante. Si le cuir chevelu est atteint, le traitement, toujours plus sérieux, devra commencer par l'épilation radiothérapique.

REMARQUES SUR UN CAS D'ACRODERMATITE CONTINUE D'HALLOPEAU

PAR

J. NICOLAS et **Jean LACASSAGNE**

Professeur à la Faculté de médecine de Lyon. — Ancien interne des hôpitaux de Lyon.

Il a été déjà beaucoup écrit sur la curieuse affection décrite par Hollopeau sous le nom d'*acrodermatite continue* et par Audry sous celui de *phlycténose récidivante des extrémités*. On sait combien sa signification, sa pathogénie sont encore obscures. Nous n'avons nullement l'intention de faire ici une étude d'ensemble, une revue générale de cette question. Nous voulons seulement rapporter une observation que l'étude récente que M. Gougerot vient de faire de cette maladie ou de ce syndrome dans le *Paris médical* (1), puis dans la thèse de son élève Heber-Suffrin (2), sur les aspects atypiques de l'acrodermatite continue d'Hallopeau nous a engagés à faire connaître :

OBSERVATION. — Mme G..., âgée de trente-sept ans, entre à la clinique dermato-vénéréologique de l'Antiquaille le 18 novembre 1926, pour une affection très rebelle des mains ou plutôt des doigts et particulièrement des pouces, qui a débuté à l'âge de dix-huit ans, par conséquent il y a dix-neuf ans environ, et consistant en des phlycténo-pustules qui se reproduisent d'une façon presque continue depuis cette époque.

On ne note rien de bien particulier dans les antécédent familiaux de la malade. Père bien portant. Mère également en bonne santé, mais présentant assez fréquemment des lésions suppurées du cuir chevelu (folliculites?) sur lesquelles nous n'avons pas pu avoir plus de précisions, et des furoncles.

Deux frères morts en bas âge d'affections indéterminées. Deux frères vivants, dont l'un atteint de coxalgie, auraient souvent aussi des furoncles. Une sœur bien portante.

Personnellement, la malade s'est toujours assez bien portée, sauf en ce qui concerne l'affection cutanée actuelle. Cependant il faut signaler qu'à l'âge de dix-huit ans la malade eut une adénite inflammatoire inguinale, s'accompagnant de douleurs et de cuissons vulvaires, sans qu'on puisse préciser s'il s'est agi de blennorragie, d'herpès génital confluent, ou d'une autre affection. Toutefois, à la suite, la malade aurait eu des douleurs assez vives dans la région lombaire droite, qui durèrent pendant plusieurs années et s'atténuaient par le repos.

Mariée une première fois à l'âge de vingt-deux ans. Son premier mari est mort à la guerre. Elle en a eu une fille qui a présenté à l'âge de six mois et pendant un an des lésions de la peau et du cuir chevelu qui auraient suppuré en laissant des croûtes, eczéma séborrhéique infantile impétigineux ou impétigo. Pas de fausses couches.

Remariée il y a quatre ans. Son second mari est bien portant. Il aurait eu de la furonculose à son retour des armées à la démobilisation. Pas de grossesse de ce second mariage.

Comme il est dit précédemment, l'affection cutanée pour laquelle elle entre à l'hôpital a débuté à l'âge de dix-huit ans, il y a dix-neuf ans environ, quatre ans avant son premier mariage et peu après l'adénopathie inguinale inflammatoire signalée plus haut. *Ce début se fit par une espèce de tourniole*, qui, développée sur la pulpe du pouce droit, contourna l'ongle et le fit tomber. Cette lésion suppurée s'accompagna d'une adénite axillaire droite. Incisée au bistouri, elle guérit en apparence, puis récidiva un certain nombre de fois, après parfois d'assez longues périodes de latence. La malade en était arrivée à ouvrir elle-même ces petits abcès. A plusieurs reprises l'ongle tomba et repoussa.

Au début, la main gauche resta indemne, et pendant longtemps. Ce n'est, en effet, que depuis trois ans que les mêmes manifestations se sont développées au niveau du pouce gauche ; petites pustules siégeant à la pulpe du pouce gauche, sur les parties latérales de l'ongle et de la seconde phalange, décollant l'ongle qui, comme pour le pouce droit, tombait et repoussait. Ces lésions s'accompagnaient de quelques élancements douloureux.

A son entrée à l'hôpital, la malade présente des lésions identiques à celles qui évoluent depuis dix-sept ans, mais depuis trois ans, depuis que le pouce gauche a été pris à son tour, les phlycténo-pustules se reproduisent sans cesse et sans aucune période de rémission notable, comme il s'en produisait antérieurement.

Les lésions sont à peu près identiques au niveau des

deux pouces, avec intégrité des autres doigts. On constate au niveau de la face palmaire et des faces latérales de la seconde phalange des deux pouces une zone assez étendue sur laquelle la peau est très altérée, amincie, atrophique, réduite à une faible couche épidermique de teinte rosée. Cette surface est le siège d'une desquamation en petites lamelles, avec au pourtour une zone de desquamation plus notable, en collerette épaisse, soulevée, et épaississement de l'épiderme, en hyperkératose.

A la face palmaire du pouce droit existe pour le moment une seule phlycténo-pustulette, semblant intra-épidermique, de la dimension des deux tiers d'une pièce de cinquante centimes.

La piqûre de cette pustulette donne issue à du pus d'apparence bien lié qui est de suite examiné au microscope et ensemencé sur milieu de Sabouraud.

Les ongles des pouces sont très altérés. Leur surface est irrégulière, comme gondolée, avec des cannelures. Le bord libre est comme érodé, la longueur raccourcie de 4 à 5 millimètres.

Les autres doigts sont indemnes.

Les orteils n'ont jamais été touchés.

A signaler, en plus, au niveau de la partie antérieure du creux axillaire droit, la présence d'une plaque érythémato-squameuse, de teinte un peu bistre, de la dimension d'une pièce de deux francs, paraissant un peu infiltrée, à surface chagrinée, avec de petits éléments surélevés à sa surface à la façon de petites papules de la dimension d'un grain de chènevis à celle d'une lentille, à contours irréguliers, presque polycycliques d'aspect lichénoïde, à propos de laquelle on émet le diagnostic hypothétique de lichen plan, bien que les éléments papuleux ne soient pas polygonaux, qu'il n'y ait pas trace des tries de Wickham et aucune autre lésion sur la peau et sur les muqueuses d'apparence lichénienne. Ce placard ne ressemble pas à des lésions de syphilis tertiaire.

Pas de troubles viscéraux. La santé générale paraît excellente.

Il n'y a aucun stigmate pathologique d'ordre nerveux Les réflexes oculaires, tendineux, sont normaux.

Examens de laboratoire. — L'examen du pus retiré de la phlycténo-pustule ponctionnée, pratiqué après coloration, montre qu'il est formé de polynucléaires pyoïdes, et ne révèle la présence d'aucun microbe.

La culture sur milieu de Sabouraud reste stérile.

Dans ces conditions on fait le diagnostic : Acrodermatite continue d'Hallopeau, phlycténose récidivante des extrémités d'Audry, avec placard lichénoïde axillaire.

20 *novembre.* — Un examen sérologique pratiqué donne :

Réaction Bordet-Wassermann (Calmette-Massol) : légèrement positive.

Réaction Hecht : très positive.

25 *novembre.* — On fait sur les deux pouces malades une séance de radiothérapie : une seule séance, sans filtre, 600 R = 3 H.

7 *décembre.* — Nouvel examen sérologique :

Réaction Bordet-Wassermann : négative.

Réaction Hecht : très positive.

La malade, peut-être du fait de l'irradiation, traverse une phase douloureuse très pénible, avec douleurs névralgiques parcourant les deux membres supérieurs et ne lui laissant aucun repos.

Localement, les lésions siégeant à l'extrémité des deux pouces, et qui ces temps derniers présentaient surtout un caractère desquamatif, avec aspect érythémateux et un peu atrophique, et de rares phlycténo-pustules, ont repris assez brusquement une apparence de tourniole Le pus se collecte autour de l'ongle et l'épiderme présente à ce niveau une teinte cireuse, indication d'une collection purulente qui le distend.

13 *décembre.* — Un nouvel examen sérologique, pratiqué en raison des résultats un peu douteux des examens précédents et en raison de l'aspect de la plaque lichénoïde de l'aisselle droite pour laquelle on finit par se demander s'il ne s'agirait pas d'une syphilide tertiaire atypique, donne les résultats suivants :

Réaction Bordet-Wassermann : négative.

Réaction Hecht : légèrement positive.

Vernes : 0.

20 *décembre.* — Malgré les résultats toujours plus que douteux de la sérologie, en raison de la persistance de la plaque lichénoïde axillaire, que l'on soupçonne pouvoir être de la syphilis malgré les apparences objectives contraires, devant l'insuccès apparent de la radiothérapie sur les lésions des pouces, on décide de tenter un traitement par injections intraveineuses de novarsénobenzol.

Première injection : $0^{gr},15$ de novarsénobenzol.

27 *décembre.* — Deuxième injection : $0^{gr},30$ de novarsénobenzol.

9 *janvier* — Troisième injection : $0^{gr},30$ de novarsénobenzol.

17 *janvier.* — Quatrième injection : $0^{gr},45$ de novarsénobenzol.

20 *janvier.* — Apparition d'une petite phlycténo-pustule au niveau du pouce gauche.

26 *janvier.* — Cinquième injection : $0^{gr},60$ de novarsénobenzol.

Les deux pouces de la malade présentent une amélioration extrêmement accusée depuis l'utilisation du traitement novarsénobenzolique, aucun élément phlycténo-pustuleux ne s'est produit de nouveau sauf celui du 20 janvier. Les téguments ont repris une teinte rose normale. Au niveau de l'extrémité des pouces, la desquamation a presque complètement disparu. Les deux ongles présentent vers leur origine une repousse normale de 1 à 2 millimètres de hauteur.

2 *février.* — L'amélioration continue à progresser; néanmoins, on fait encore une injection de novarsénobenzol.

Sixième injection : $0^{gr},75$ de novarsénobenzol.

26 *février.* — Les lésions des pouces, épidermiques et onguéales, ont complètement disparu. Les ongles présentent une repousse normale. Le placard lichénoïde axillaire s'est modifié sensiblement, mais il persiste une plaque de teinte brune, avec aspect un peu chagriné et un certain degré d'épaississement, d'infiltration. La guérison n'est pas complète.

La malade rentre chez elle.

30 *mars.* — A cette date, un mois après la sortie de la malade, le mari nous écrit que la guérison des lésions des extrémités des deux pouces paraît définitive. Les traitements institués, radiothérapie et traitement novarsénobenzolique, semblent bien avoir eu raison d'une maladie récidivant depuis dix-neuf ans et qui depuis les trois dernières années avait pris une intensité et une continuité intolérables.

Cette observation semble bien correspondre à un cas indiscutable d'*acrodermatite continue* d'Hallopeau, de *phlycténose récidivante des extrémités* d'Audry. Mais elle présente un certain nombre de particularités qu'il nous a paru intéressant de mettre en relief :

1° Tout d'abord le diagnostic objectif du syndrome acrodermatite continue d'Hallopeau paraissant certain, nous croyons qu'on peut faire rentrer ce cas dans le groupe des *formes frustes d'Andry*, à manifestations très limitées, atteignant seulement les pouces des deux mains en respectant les autres doigts des mains et les orteils, ayant évolué pendant seize ans par poussées successives très espacées et n'ayant pris que depuis trois ans le type continu, mais sans extension à distance des pouces frappés. On peut également considérer ce cas comme relevant, dans les formes atypiques de Gougerot, d'une part de la *première forme* de cet auteur, *forme de transition d'abord vésiculeuse ou pustuleuse aboutissant à des formes érythémato-squameuses*, ce double caractère des lésions étant parfaitement net chez notre malade, mais appartenant aussi d'autre part à la *troisième forme* de Gougerot, *forme discontinue et surtout longtemps discontinue de la maladie*. Ce serait une forme mixte.

2° Ce cas est curieux par la coexistence avec les lésions de phlycténose récidivante des pouces, d'un placard lichénoïde infiltré, ou syphiloïde, dont la nature exacte ne pouvait être précisée cliniquement, mais dont l'amélioration très nette, quoique peu rapide et sans guérison complète à la sortie de la malade, permet de soupçonner la nature syphilitique tertiaire sans qu'on puisse l'affirmer.

3° Une troisième particularité est l'existence d'une sérologie, nous n'oserions dire franchement positive, mais attirant néanmoins l'attention dans ce sens, surtout en coexistence avec le placard cutané lichéno-syphiloïde mentionné ci-dessus, coexistence qui nous a orientés, après l'échec apparent au bout d'un mois, à tenter chez notre malade un traitement novarsénobenzolique en injections intraveineuses.

4° De plus, au point de vue thérapeutique, après l'échec des traitements locaux des pyodermite et de l'eczéma, le succès complet et prolongé de l'association radiothérapie et traitement novarsénobenzolique. En ce qui concerne le rôle joué par l'un et par l'autre de ces traitements ou par leur association dans la guérison de la maladie, nous ne pouvons nous prononcer nettement. M. Gougerot a obtenu d'excellents résultats par la radiothérapie. Dans notre cas, l'insuccès de ce traitement au bout d'un mois, avec nouvelles poussées de phlycténo-pustules, plus marquées et plus douloureuses qu'elles n'avaient été avant l'intervention de ce traitement, nous a peut-être fait considérer trop tôt la radiothérapie comme ayant échoué, alors qu'il ne s'agissait peut-être que d'une exacerbation passagère qui aurait été suivie d'une amélioration puis de la guérison consécutive, si nous n'avions pas perdu patience trop vite. Peut-être, et même très vraisemblablement, une plus longue patience nous aurait permis d'atteindre la guérison sans autre traitement, confirmant dans ce cas les succès indiscutables obtenus par M. Gougerot.

Mais, quoi qu'il en soit de cette discussion, il n'est pas douteux que, dès l'emploi des injections intraveineuses de navarsénobenzol à doses croissantes de 0^{gr},15 à 0^{gr},75, une amélioration rapide s'est manifestée qui a abouti, en un mois, à une guérison complète qui s'est maintenue.

Qu'en conclure au point de vue thérapeutique? Est-ce la radiothérapie qui a agi? Est-ce le novarsénobenzol ? Ou bien dans le cas particulier où le syndrome acrodermatite continue s'étant développé sur terrain peut-être syphilitique (lésion lichéno-syphiloïde et sérologie suspectes), est-ce l'association heureuse du novarsénobenzol, modification du terrain, et de la radiothérapie, curatrice locale de la phlycténose, qui a abouti à l'heureux résultat que ne nous avait pas semblé devoir produire d'emblée la radiothérapie? C'est une hypothèse que l'on peut soutenir, sans oser rien affirmer,

5° Enfin il ne serait peut-être pas déraisonnable de penser dans notre cas, et, en tenant compte de l'échec apparent initial de la radiothérapie, nous tenons à répéter que cet échec n'a peut-être été qu'apparent, puisque nous n'avons attendu qu'un mois après la séance d'irradiation pour entreprendre le traitement novarsénobenzolique, que l'acrodermatite continue ne serait qu'un syndrome clinique dans le développement duquel, et dans certains cas à discriminer, l'infection syphilitique, soit peut-être directement, soit peut-être simplement en modifiant le terrain, pourrait jouer un rôle important, expliquant, pour notre malade, la rapidité de l'amélioration de l'institution du traitement antisyphilitique, et l'utilité de ce traitement dans le cas d'acrodermatite continue où la radiothérapie se montrerait lentement ou insuffisamment efficace.

Nous nous empressons d'ajouter, avant de terminer, que ces dernières considérations demandent à être vérifiées et ne sont, pour le moment, que pures hypothèses, dont l'avenir aura à démontrer la valeur ou la nullité. Retenons seulement les faits : chez la malade dont l'observation est rapportée ici, une acrodermatite continue d'Hallopeau forme atypique, fruste ou discontinue, de transition, accompagnée d'une lésion cutanée lichéno-syphiloïde et d'une sérologie suspecte, a été

guérie en deux mois de traitement après une évolution chronique de dix-neuf ans, par l'association thérapeutique : radiothérapie locale et traitement général par le novarsénobenzol en injections intraveineuses.

TUBERCULIDES «PERNIO» EN NAPPES ET XANTHOME DANS LES MÊMES LÉSIONS HYPERCHOLESTÉRINÉMIE DÉFENSIVE ET CURATIVE

PAR

le Dr GOUGEROT

Professeur agrégé à la Faculté de médecine de Paris, médecin des hôpitaux.

Un jeune homme, tuberculeux latent, a des tuberculides en nappes violacées identiques au lupus pernio. Ces lésions durent sans régresser, subissant des poussées périodiques lunaires tous les vingt-huit jours. Au bout de dix mois, pour des raisons inconnues, il s'y mélange des infiltrats xanthomateux, dans les lésions pernio même, témoins d'hypercholestérinémie (= $3^{gr},06$). Peu à peu les xanthomes augmentent et bientôt les tuberculides régressent pour guérir lentement mais complètement.

On a la nette impression que l'hypercholestérinémie, dont le xanthome était le témoin cutané, a été la cause de cette guérison et le fait est d'autant plus remarquable que les dépôts xanthomateux de cholestérine siégeaient à l'intérieur même des tuberculides.

On rapproche aussitôt ce fait de coexistence heureuse de tuberculides et de xanthomes dans la même lésion (avec hypercholestérinémie) des travaux si intéressants de ces dernières années qui ont montré le rôle antitoxique et anti-infectieux de la cholestérine surtout dans la tuberculose.

On conclut que ce cas de lésions mixtes tuberculides-xanthome curables n'est qu'un cas particulier du processus de guérison des tuberculoses par la réaction de défense de l'hypercholestérinémie.

Il n'y a donc pas dans ce cas que l'intérêt d'une lésion mixte, rare et curieuse au point de vue dermatologique, il y a tout le problème des réactions de défense cholestérinique.

OBSERVATION. — No 2856. Ce jeune étudiant, né en 1902, vient nous consulter en février 1920 pour des tuberculides « pernio » en nappes des poignets, coudes, genoux.

I. Le début a été assez rapide (fin décembre 1919) : après quelques vagues douleurs articulaires, des placards rouges apparaissent à la face dorsale des deux coudes et des deux poignets, à la face antérieure des deux genoux, larges de 50 millimètres aux poignets, de 70 millimètres au coude, de 120 à 150 millimètres aux genoux, recouvrant donc toute la face antérieure des genoux.

Ce sont de larges placards arrondis ou ovalaires, papuleux, lisses, violacés, infiltrés, sans induration, à bords en pente douce, insensibles, sans netteté, identiques au lupus pernio classique de la face et aux « angiodermites » du dos de la main que la plupart des dermatologistes rattachent aux tuberculides.

Ce diagnostic de « tuberculides » n'est pas contestable : la tuberculose s'est encore manifestée chez ce jeune homme par deux pleurésies séro-fibrineuses en mars 1920 et 1924. Et il est à remarquer que la cicatrice de la biopsie de 1920 a donné une chéloïde linéaire qui s'atténue lentement.

Ces lésions cutanées restent fixes, sauf une *augmentation périodique lunaire* à laquelle, au début, nous ne voulions pas croire (1), mais que le sujet nous fit constater à chaque période de vingt-huit jours : à ce moment, les placards sont plus colorés et violacés, plus tendus et plus papuleux.

II. Ces lésions persistent sans régression et sans nouvelle extension malgré le traitement général (sirop iodotannique phosphaté, arsénié, huile de foie de morue, etc.) jusqu'en septembre 1920.

A ce moment, et sans cause connue, apparaissent, dans les placards violacés de tuberculides, des plaques blanc jaunâtre ne faisant aucune saillie, larges de 5 à 15 millimètres, à bords estompés, vaguement ovalaires, au nombre de une, deux à trois, suivant les placards de tuberculides. Le seul diagnostic possible est celui de xanthome : une biopsie faite par le regretté Marcel Bloch confirme histologiquement et chimiquement ce diagnostic et le dosage de la cholestérine par Pomaret donne $3^{gr},06$.

Il n'y a aucun autre xanthome en dehors des tuberculides, même pas aux paupières.

Le malade étant revu périodiquement, tous les quinze jours environ, il nous est possible de fixer l'évolution des lésions. Il y eut :

Une première phase de tuberculides s'accroissant rapidement (fin décembre-janvier 1919), puis restant fixe avec les variations lunaires ;

Une deuxième phase (février à août 1920) d'apparition progressive des xanthomes au sein des placards violacés de tuberculides (septembre 1920) ;

Une troisième phase d'augmentation lente des xanthomes, passant de 5 millimètres à 45 millimètres (septembre 1920 à fin mai 1921), les tuberculides ne se modifiant pas pendant ces huit mois ;

Une quatrième phase : après ces huit mois de xanthome, les placards de tuberculides commencent à régresser lentement mais nettement, les xanthomes ne diminuant pas ;

Une cinquième phase : les tuberculides continuant de s'atténuer, les xanthomes commencent à se résorber vers mars 1922, la teinte jaune pâlit et se fond dans le reliquat violacé de la tuberculide qui lui aussi s'atténue peu à peu.

C'est seulement en janvier 1925 que les deux ordres

(1) Après en avoir douté, nous avons observé plusieurs cas semblables et nous y reviendrons plus tard.

de lésions sont guéries ; il ne persiste plus (et encore en 1927) qu'une atrophie fine cicatricielle à peine visible, légèrement rosée, moins étendue que les anciens placards, sans caractère et sans trace de xanthome.

Il est à remarquer que la deuxième pleurésie de 1924 fut plus courte et beaucoup plus légère que la première de 1920.

III. — Enfin, il a une lésion d'insuffisance aortique d'origine inconnue et que nous avons tendance à rattacher au xanthome (xanthome aortique). Il n'avait aucune lésion aortique en 1920.

C'est au cours de la deuxième pleurésie de 1924 qu'il souffre de palpitations et notre collègue et ami Lian découvre une insuffisance aortique : souffle diastolique dans le deuxième espace droit se propageant vers la région mésocardiaque que la radioscopie confirme en montrant un gros ventricule gauche. Sa tension est de 165,7 à l'appareil de Lian.

Il n'a aucun antécédent d'hérédo-syphilis ni de syphilis acquise. Le Bordet-Wassermann fait et refait est négatif.

Réactivé les 1er, 4, 8 avril 1924 par 0gr,15, 0gr,30, 0gr,45 de 914, il redonne H8 au Bordet-Wassermann classique, H8 au Hecht, H8 au Desmoulière habituel (il a cependant H6 avec l'antigène de Desmoulière et le sérum non chauffé : Peyre).

Il n'a jamais eu de rhumatisme articulaire aigu, ni de maladies infectieuses graves ayant pu léser l'aorte.

***

Ces lésions mixtes soulèvent un problème de pathologie générale avec sanctions pratiques importantes qui méritent un commentaire. Pour mieux comprendre ce processus de guérison par l'hypercholestérinémie, il faut donc rappeler quelques travaux de ces dernières années.

I. Définition actuelle du xanthome : dépôt de cholestérine et réaction de défense. — Sans entrer dans les détails histologiques et cliniques, on se souvient que le xanthome est caractérisé :

Par des amas, dans le derme, de grosses cellules lympho-conjonctives globuleuses polyédriques ou fusiformes de 20 à 30 μ, à noyau d'ordinaire refoulé à la périphérie, à protoplasma réticulé vacuolé. Ces cellules sont souvent disposées autour des vaisseaux ; elles confluent parfois en sorte de cellules géantes à noyaux périphériques (Spillmann) ;

Ces vacuoles contiennent des substances grasses de deux sortes : éthers de la cholestérine (Chauffard, Laroche et Grigaut, Stœrk); c'est-à-dire des lipoïdes ; graisses neutres (c'est-à-dire des éthers de la glycérine) ; ces deux séries de corps forment la catégorie des *lipides* de certains physiologistes ;

Le tissu conjonctif environnant est souvent en réaction fibreuse, de même que les vaisseaux et les glandes cutanées.

Le xanthome n'est plus, comme le croyaient les anciens dermatologistes, une affection purement cutanée et n'ayant qu'un intérêt inesthétique ; le xanthome est un syndrome à manifestations multiples viscérales (aortique) et cutanées provoqué par un trouble du métabolisme des graisses, en particulier de la cholestérine, et relevant de causes multiples.

Potain et Quinquaud avaient, dès 1880, émis l'hypothèse « d'altérations humorales permettant le dépôt dans les cellules du derme de graisses mal oxydées par troubles hépatiques ». Mais ce sont les recherches de Pinkus et Stœrk, et surtout les très remarquables travaux de Chauffard, Laroche et Grigaut (1), qui en ont apporté la démonstration et éclairé le mécanisme. Le xanthomateux est un hypercholestérinémique (quelle que soit la nature de cette hypercholestérinémie) : il *fixe* la cholestérine dans ses tissus et notamment dans sa peau comme le goutteux fixe l'acide urique sous forme de tophi.

Mais il n'y a pas que le facteur hypercholestérinémique, car tout hypercholestérinémique ne fait pas de xanthome ; il y a en plus un facteur inconnu fixant les lipides dans le derme, un acte cellulaire dont la cause échappe mais que l'on voit dans les cellules (P. Masson et Pautrier) endothéliales, conjonctives et langerhansiennes (2).

Il y a donc un processus *actif* et non un dépôt passif, le fait est à retenir pour la conception que nous soutiendrons d'une *réaction de défense*.

II. Rôle antitoxique et anti-infectieux de la cholestérine et corps voisins en expérimentation. — En effet, dans plusieurs publications, dès 1907, E. Gérard et G. Lemoine (de Lille) ont eu le mérite d'insister sur l'autoprotection de l'organisme par les lipoïdes (cholestérine, etc.) dans la tuberculose et le traitement de cette infection par les lipoïdes biliaires.

« L'homme (normal) possède en lui des réserves de substances antitoxiques, écrivaient-ils... Très probablement plusieurs organes interviennent-ils pour élaborer ces antitoxines... et surtout le foie, les surrénales. En effet, le foie, en formant la cholestérine, donne « naissance à une antitoxine de premier ordre » (Fraser, Phisalix). Ces lipoïdes sont véhiculés par le sang qui les prend dans les organes ou les résorbe de la bile qui inonde l'intestin... D'ordinaire, les viscères seuls (les poumons et la prostate surtout) en renferment, *la peau n'en contient que des traces.* » C'est donc une

(1) CHAUFFARD et GUY LAROCHE, *Semaine médicale*, 25 mai 1910, p. 241.

(2) Voy. l'excellente mise au point de LOUSTE : Sur le xanthome..., etc. (*Paris médical*, 15 janvier 1927, p. 64).

réaction de défense que l'accumulation dans une lésion cutanée (1).

Lorsque l'organisme a besoin de cholestérine pour se défendre, il en fabrique et l'hypercholestérinémie, avec ou sans xanthome, est le premier soin de cette réaction de défense.

« La cholestérine n'est pas le seul produit antitoxique élaboré par le foie : ce dernier forme en même temps qu'elle des produits de la même famille : oxycholestérine, éther-oxyde de la cholestérine, lipoïdes biliaires (2), riches en phosphatides (3). »

Les lipoïdes (dont la cholestérine est le type) ont, dans la défense de l'organisme, au moins un triple rôle : *antihémolytique, antitoxique, bactériolytique.*

1° **Action antihémolytique** (Ranson, Kauffmann, Salkowski, Iscovesco), donc protectrice des globules rouges et antianémiante.

2° **Action antitoxique** générale et spéciale à la tuberculose.

« En 1897, Phisalix démontra que la cholestérine neutralisait complètement le venin des serpents.

« Le rôle antitoxique de cette substance fut de nouveau signalé par Vincent, du Val-de-Grâce, qui par elle arriva à neutraliser la toxine du tétanos » (cité par Takaki).

« Nous-mêmes (Gérard et Lemoine) avons démontré qu'elle neutralisait également celle de la tuberculose » : le mélange de lipoïdes biliaires « mis en contact avec la tuberculine en présence du sérum sanguin annihilait totalement l'action toxique de cette substance et l'empêchait, dans ces conditions, de provoquer l'ophtalmo-réaction et la cuti-réaction ».

3° **Action bactériolytique**, démontrée *in vitro* par Landsteiner et Ehrlich, Raubitchek et Russ (à propos de la pyocyanose) sur les bactéries en général et par Gérard et Lemoine sur le bacille tuberculeux (1907) dans les expériences suivantes:

a. Les lipoïdes empêchent le développement *in vitro* des cultures du bacille tuberculeux;

b. Les lipoïdes injectés à des cobayes inoculés de la veille avec des bacilles tuberculeux les protègent partiellement : un tiers survit.

« Parmi ces survivants, une partie mouraient tuberculeux après un laps de temps plus ou moins considérable, variant de dix jours à trois mois ; les autres continuaient leur existence et, autopsiés au bout de six mois, se montraient indemnes de tuberculose.

« Parmi les cobayes ainsi traités, plusieurs vivaient encore un an après. Nous avons eu alors l'idée de leur injecter des bacilles tuberculeux bovins sans les mettre ensuite au traitement par les lipoïdes biliaires. Deux de ces cobayes ont été sacrifiés trois mois après cette nouvelle inoculation ; des parcelles de foie, de rate, de ganglions iliaques ont été prélevées sur eux et broyées dans un centimètre cube d'eau salée physiologique. L'émulsion ainsi obtenue a été injectée sous la peau de la cuisse de cobayes sains et dont aucun ne présenta de réaction de tuberculose.

« Il s'ensuit donc que nos cobayes traités par lipoïdes biliaires avaient été manifestement immunisés contre la tuberculose. »

c. Les lipoïdes biliaires injectés à des cobayes pendant un mois avant l'inoculation de tuberculose survivaient, sauf un déchet de 10 à 20 p. 100.

« Alors que les animaux témoins présentaient des lésions classiques de tuberculose ganglionnaire, splénique et hépatique, les animaux traités, sacrifiés un mois après la mort du dernier témoin, ne présentaient qu'une congestion bilatérale des ganglions inguinaux et iliaques en cas d'injection sous-cutanée, et le plus souvent des seuls ganglions iliaques en cas d'injection péritonéale. Ces faits expérimentaux ont été constatés par nous et publiés dès l'année 1911. » (Gérard et Lemoine.)

Le professeur Henri Claude a montré le rôle atténuateur de la lécithine (4) et obtenu par ce procédé des tuberculoses atténuées scléreuses, des cirrhoses du foie (5).

Nous-même avons employé avec succès ce procédé pour reproduire les cirrhoses bacillo-

(1) Nous distinguerons deux sortes de réaction de défense xanthomateuse :

L'une, de « débarras » : le xanthome pur, c'est-à-dire sans mélange d'autre lésion, est ainsi un mode de défense de l'organisme qui se décharge dans la peau des substances qui l'encombrent

L'autre, plus active, l'hypercholestérinémie antitoxique et anti-infectieuse.

Voy. GOUGEROT, Dermatoses réactions de défense (*Journal des praticiens*, nos 29 et 30 de 1913, n° 36 de 1915, n° 50 de 1916, etc., et *Revue scientifique*, 27 septembre et 11 octobre 1924, nos 18 et 19).

(2) Sous le nom de lipoïdes (Overton) on doit ranger les substances solubles dans les solvants des graisses (éther, benzine, éther de pétrole, etc.).

Ces lipoïdes comprennent deux sortes de produits : « d'une part des substances bactéricides : cholestérine, éther-oxyde de la cholestérine, oxycholestérine, etc. ; de l'autre, des substances hémolytiques : phosphates et lécithines ».

(3) Ce complexe est susceptible de donner des solutions colloïdales, grâce justement à la présence des phosphatides, et c'est à cet état physique particulier que Gérard et Lemoine attribuent des propriétés antitoxiques.

(4) CLAUDE et ZAKY, La lécithine dans la tuberculose (*C. R. Soc. de biol.*, 21 juillet 1901, et *C. R. Acad. des sciences*, 23 septembre 1901).

(5) CLAUDE, Cirrhoses tuberculeuses expérimentales (*Soc. méd. des hôp.*, 9 juin 1903).

tuberculeuses du foie non folliculaires et en étudier le mécanisme (1).

III. — **Rôle de la cholestérine et des corps voisins dans la tuberculose humaine.** — Ces faits expérimentaux éclairent la clinique.

Chauffard, Laroche et Grigaut montrent que « la cholestérine s'abaisse dans le sang pendant la période d'état de l'infection pour se relever lorsque la convalescence commence et s'accentuer au fur et à mesure de ses progrès » (2).

Gérard et Lemoine, Chauffard, Heitz, Laroche et Grigaut ont constaté que le taux de la cholestérine « dans le sang des tuberculeux était généralement au-dessous de la normale », alors qu'il « était au contraire exagéré chez les artérioscléreux ».

« Le tuberculeux se défend mal parce qu'il ne possède guère de réserve de cholestérine » (Gérard et Lemoine).

Les observations de Chauffard, Grigaut et Ch. Richet fils montrent que « chez les tuberculeux apyrétiques, le taux de la cholestérinémie reste normal tandis que chez les tuberculeux fébriles il est constamment abaissé, et cela d'autant plus que l'état général est plus mauvais ou la fièvre plus élevée ».

La soi-disant dégénérescence graisseuse des viscères (foie, rein, cœur, etc.), on devrait plutôt dire la surcharge graisseuse, est en réalité un processus de défense : une migration de la graisse qui a un rôle antitoxique et bactériolytique vers les organes attaqués par une intoxication microbienne ou exotoxique ou antitoxique (3) (Lebedeff, Rosenfeld et Winkler, etc.).

Pour Lemoine, il en est de même de la cholestérine et de ses dépôts athéromateux dans les parois artérielles.

R. Bernhard et G. Zalewski ont noté une augmentation de la cholestérinémie « dans les diverses formes de la tuberculose cutanée » (*Annales de dermat. et syphil.*, mars 1926).

Gérard et Lemoine, devant ces faits cliniques et expérimentaux, ont donc eu l'idée de traiter les tuberculeux par des injections de lipoïdes biliaires (leur paratoxine) et ils assurent en avoir obtenu d'heureux effets. Ils citent notamment « plusieurs cas de lupus de la face, du bras, des oreilles (avec photographies à l'appui), où la guérison a été complète ; ils signalent un cas de Valentin, publié dans la *Revue de laryngologie de Bordeaux*, d'un lupus des fosses nasales guéri par des pulvérisations locales de paratoxine. Ils recommandent donc les lipoïdes à l'intérieur et à l'extérieur.

Notre malade a fait spontanément cette médication : pour des causes inconnues, il a eu de l'hypercholestérinogenèse dont les xanthomes étaient témoins, et ce qui prouve la réaction de défense, c'est que ces xanthomes cutanés n'existaient que dans les placards de tuberculides et ont guéri lorsque les tuberculides ont guéri.

***

Les deux réactions de défense cholestériniques. — A propos de ce malade et des xanthomes, il nous semble nécessaire de distinguer deux sortes de réaction de défense cholestérinique.

La première, que l'on pourrait appeler *passive* (4), ou plutôt *de débarras, d'emmagasinement* : l'organisme surchargé de cholestérine s'en débarrasse par tous les moyens : par élimination par le foie, par destruction (poumons qui la brûlent, etc.), par emmagasinage dans la peau, (xanthome), les tuniques artérielles, etc., et dans cette première sorte de réaction de défense on doit distinguer l'hypercholestérinémie par surproduction sans rétention et celle par rétention, où il n'y a pas forcément surproduction (il n'en était pas ainsi chez notre malade). Chez de tels malades, il ne semble pas qu'il y ait *rétention de la cholestérine* dans le sang par suite d'un mauvais drainage hépatique ou biliaire, ainsi que l'ont démontré E. Chabrol, H. Bénard, Gambillard et Grenaud pour les xanthomes familiaux (*Soc. méd. des hôp.*, 12 juillet 1924 et 18 juin 1926).

La deuxième, *active, antitoxique* et *anti-infectieuse* par *surproduction défensive sans rétention*, est celle de notre malade : l'organisme attaqué cherche à se défendre par tous les procédés ; pour des raisons inconnues, il choisit la cholestérine, dont les recherches résumées ci-dessus ont prouvé le rôle important, il la fabrique donc en excès (surproduction sans rétention), elle passe

(1) GOUGEROT, Reproductions expérimentales des cirrhoses tuberculeuses du foie (*Revue de médecine*, 10 février 1909, n° 2, p. 81, 6 figures). — Bacillo-tuberculose non folliculaire. Thèse de Paris, 1908, chez Alcan.

(2) GÉRARD et LEMOINE croient que « si le taux de la cholestérine diminue au moment de la phase aiguë des maladies, c'est parce qu'elle est complètement immobilisée par les toxines. La cholestérine circulante disparaît pour faire place à la cholestérine morte qui, après avoir formé un complexe avec les toxines, se dépose sur les parois des vaisseaux. C'est même à ce dernier processus que nous avons rattaché, disent-ils, l'origine des dépôts athéromateux sur les artères ; l'artériosclérose devenant ainsi comme la rançon de la victoire de l'organisme sur les germes infectieux et sur les poisons ».

(3) Arthritisme obèse.

(4) Car dans le xanthome le plus passif il y a un acte cellulaire actif.

dans le sang (hypercholestérinémie), elle se dépose dans les lésions (xanthome intralésionnel) ou en dehors des lésions.

Conclusions pratiques. — On tire facilement de ces faits les conséquences pronostiques et thérapeutiques.

Au point de vue *pronostique*, l'apparition du xanthome chez un porteur de tuberculoses ou tuberculides cutanées est signe favorable et il ne faut pas entraver cette réaction de défense.

Au point de vue *thérapeutique*, il faut au contraire la favoriser et même essayer de la créer chez des malades semblables : régime, ingestion et injections de cholestérine et lipoïdes.

Mais il ne faut pas dépasser une certaine mesure et surveiller ces malades, car certains soutiendront que l'hypercholestérinémie spontanée non thérapeutique de notre malade est coupable de sa lésion aortique. La réaction de défense, comme dans beaucoup d'autres cas (eczéma, etc.), peut devenir nocive par son excès, il est nécessaire de la modérer.

UN PANSEMENT DERMATOLOGIQUE TROP PEU CONNU EN FRANCE : LES MOUSSELINES-POMMADES

PAR

le Dr Clément SIMON

Médecin de Saint-Lazare.

Il est un livre que les dermatologistes lisent trop peu, c'est la belle traduction, avec notes par Darier, du livre de Leistikow, intitulé *Thérapeutique des maladies de la peau* (1).

On y trouve une foule de renseignements dont on peut faire son profit. C'est ainsi que, relisant cet ouvrage il y a quelques mois, j'ai été frappé de ce que Leistikow et, dans une note, Darier disent des « mousselines-pommades ».

Elles sont constituées par un tissu de mousseline fine, recouvert d'une mince couche de pommade sur l'une des deux faces ou sur les deux. La difficulté est de trouver un bon excipient qui s'étale bien, ne fonde pas trop, ou au contraire ne soit pas trop dur. On peut incorporer à cet excipient tous les médicaments dermatologiques, comme on le fait pour une simple pommade. Pour l'usage, il suffit de découper la mousseline selon la surface à traiter et de l'appliquer directement sur la peau. On la fixe avec un tour de bande, en interposant, si on le juge nécessaire, une feuille d'ouate ou d'imperméable.

On voit tout de suite les avantages de ce pansement sur une simple application de pommade. La mousseline maintient en place les médicaments qui doivent agir, les empêche de diffuser sur la peau saine s'ils sont irritants, par exemple dans le traitement du psoriaris par les préparations fortes. Elle les empêche aussi de salir les vêtements et d'être absorbés par eux ; elle s'oppose aux grattages ; elle espace les applications, car elle peut facilement rester en place vingt-quatre et même quarante-huit heures.

Elles constituent donc un « pansement simple et propre. Elles ramollissent les squames, les croûtelles et les croûtes, qu'on peut facilement enlever en renouvelant le pansement. Je ne connais pas, dit Leistikow, de topique qui débarrasse plus rapidement la peau des corpuscules étrangers ou des produits de sécrétion qui l'encombrent. Les mousselines-pommades ont pour avantage d'imbiber et de ramollir la couche cornée sous l'influence de la graisse qui la pénètre peu à peu, tout en la protégeant contre les injures extérieures. En outre, l'évaporation des sécrétions cutanées aqueuses se trouve entravée, ce qui fait que ces topiques, surtout si on y incorpore des médicaments antiphlogistiques, ont à la fois la propriété de favoriser la reconstitution d'une couche cornée normale et celle de combattre les hyperémies aiguës et les processus exsudatifs... Il est à noter que ces préparations produisent beaucoup moins d'irritation que lorsque les mêmes médicaments sont appliqués en pommade sous une autre forme. »

Le seul inconvénient des mousselines-pommades est qu'elles ne peuvent guère s'appliquer sur les dermatoses généralisées ou même très étendues. Au contraire elles sont parfaites pour les pansements des affections localisées, principalement aux membres.

Comme il n'est pas commode de prescrire pour chaque malade une préparation spéciale, j'ai fait établir cinq sortes de mousselines-pommades qui peuvent servir à la plupart des cas dans la pratique journalière.

En voici les formules.

A. Mousseline-pâte de zinc :

Oxyde de zinc	25	grammes
Amidon	25	—
Excipient	50	—

(1) Rueff éditeur, Paris, 1900.

B. Mousseline-pommade réductrice faible :

Acide salicylique	2	grammes
Acide benzoïque	1	—
Résorcine	1	—
Ichtyol	5	—
Excipient	Q. S. p. 100	

C. Mousseline-pommade réductrice forte :

Soufre	5	grammes
Acide salicylique	2	—
Résorcine	2	—
Ichtyol	20	—
Goudron	10	—
Excipient	Q. S. p. 100	

D. Mousseline-pommade réductrice très forte :

Huile de cade	40	grammes
Acide pyrogallique	5	—
Acide chrysophanique	5	—
Excipient	50	—

E. Mousseline-pommade à l'oxyde jaune :

Oxyde jaune d'hydrargyre	5	grammes
Excipient	95	—

J'ai expérimenté ces diverses mousselines à l'hôpital Saint-Michel, à ma consultation de dermatologie, sur une assez grande échelle. J'ai ainsi traité des eczémas, des parakératoses psoriasiformes, des psoriasis, des impétigos, etc., avec une commodité, une propreté parfaite et avec des résultats qui m'ont semblé supérieurs à ceux que j'aurais obtenus avec les mêmes préparations employées en pommades, en pâtes ou en emplâtres. Ceux-ci en effet collent à la peau au lieu de s'appliquer sur elle et sont, de ce fait, très irritants. En outre ils laissent toujours sur la surface cutanée un résidu de la préparation adhésive, caoutchoutée le plus souvent, qu'on ne peut faire disparaître qu'en frottant avec de l'ouate imbibée d'éther officinal ou d'éther de pétrole, ce qui est peu recommandable pour une dermatose irritable.

Il est vraiment étonnant que les mousselines-pommades soient si peu usitées en France, malgré la note qu'avait ajoutée Darier au chapitre de Leistikow. Depuis la guerre seulement, les chirurgiens ont préconisé l'emploi des gazes non adhésives pour protéger sur les plaies l'épiderme en voie de formation que le pansement sec arrachait et que le pansement humide décollait.

Les mousselines-pommades ont les propriétés des gazes non adhésives ; elles ont en outre l'avantage de servir de véhicule aux médicaments les plus variés. A ce titre, elles méritent de prendre une place importante en thérapeutique dermatologique.

RÉACTIONS CUTANÉES ET MÉNOPAUSE

PAR

le Dr H. MONTLAUR

Chef de laboratoire à l'hôpital Saint Louis.

A la ménopause, les réactions des téguments sont si fréquentes que nous avons pensé devoir nous y arrêter et essayer d'établir, à la lumière des théories actuelles, qu'il existe une relation causale entre le déséquilibre endocrino-sympathique de « l'âge critique » et les réactions cutanées.

Il est évident que nous entendrons par ménopause non seulement le moment de la cessation des règles, mais aussi toute la période troublée qui le précède (période préménopausique).

Les manifestations cutanées le plus fréquemment observées et que nous étudierons sont : la *rosacée*, les *prurits*, les *réactions eczématiformes*, la *pelade*. Si nous nous sommes limité à ces quatre groupes, c'est que leur étude nous paraît apporter, à l'heure actuelle, les exemples les plus probants à l'appui de notre hypothèse.

A. **Rosacée.** — La rosacée est certainement la plus commune des réactions cutanées de la ménopause. Notre maître M. Hudelo (1) lui a consacré un remarquable article dont nous nous inspirerons.

Elle comprend deux formes :

a. La première, la **forme érythémateuse, couperose vraie ou rosacée pure**, est particulièrement fréquente chez les femmes de trente à quarante ans atteintes de troubles menstruels. Elle se présente d'abord, après le repas, comme une simple congestion active de la face durant de quelques minutes à quelques heures : *érythrose faciale*.

Peu à peu, l'affection s'installe, la congestion devient permanente, passive, la figure ne présente plus la chaleur des premières poussées, et des plaques érythémateuses marquent définitivement le visage. Enfin, les capillaires cutanés se dilatent de façon constante et les *télangiectasies* font leur apparition.

b. La **forme pustuleuse, acné rosacée vraie**, succède le plus souvent à la précédente. Elle est rarement primitive, dans ce cas la congestion est secondaire ; comme le dit M. Brocq, c'est un cercle vicieux : l'acné favorise la congestion et celle-ci favorise l'acné.

Comment rattacher certaines rosacées à la ménopause? La dermatose est plus commune chez la femme que chez l'homme ; elle atteint

(1) L. HUDELO, La rosacée (*Journ. de méd. et de chir. pratiques*, février 1924.

son maximum entre quarante et quarante-cinq ans. Elle apparaît chez d'anciennes séborrhéiques déjà atteintes de troubles ovariens ou utéro-ovariens : dysménorrhée, salpingo-ovarite, métro-ovarite, toutes affections qui troublent la sécrétion normale de l'ovaire.

A la ménopause, la perturbation va atteindre son maximum ; les signes de la déficience ovarienne sont évidents ; les congestions, les bouffées de chaleur, les sueurs qui l'accompagnent sont la signature du déséquilibre sympathique.

La rosacée devient de plus en plus marquée, « affichante », et suit une marche croissante et parallèle à celle des troubles endocriniens et sympathiques.

Nous nous bornons à signaler cette pathogénie sur laquelle l'accord semble fait actuellement.

B. **Prurits.** — Les prurits que l'on observe au moment de la ménopause peuvent être soit généralisés (rares), soit localisés. Les premiers sont à peine mentionnés par les auteurs ; nous n'en possédons pas d'observations personnelles, aussi ne nous y arrêterons-nous pas. Parmi les prurits partiels, celui qui paraît le moins discutable est le prurit *vulvo-périnéal.*

Il se montre parfois dès les premières irrégularités des règles, d'autres fois quelques mois après leur cessation. Il survient le plus souvent chez les femmes obèses présentant des troubles d'intoxication et fréquemment de la glycosurie. Si pendant un temps le prurit ne se traduit par aucune réaction cutanée visible, par la suite, le grattage frénétique détermine les lésions dans lesquelles la lichénification et les pigmentations occupent la première place (névrodermite ou lichen simplex circonscrit de Brocq).

Dans d'autres cas, il s'agit de femmes nerveuses, agitées, inquiètes, émotives, chez lesquelles le prurit atteint très vite son maximum d'intensité. La lichénification est, dans ce cas, fortement accusée et la moindre émotion déclenche la crise prurigène (type sympathicotonique).

La majorité des auteurs est d'accord pour faire de ce prurit une des manifestations fréquentes de « l'âge critique » (Darier, Huet). Pour arriver en définitive à lui établir une origine endocrinienne, il nous faut passer par la phase intermédiaire du sympathique. En effet, l'élément prurit trouve son origine, opinion généralement admise depuis les travaux de Jacquet, dans un trouble du sympathique, et voici la succession des phénomènes : congestion de la couche papillaire, puis grattage frénétique, d'où émission sanguine qui décongestionne la couche papillaire et calme le prurit. Cet ensemble fait la preuve du trouble vaso-moteur.

Les travaux de M. Brocq sur la lichénification (névro-dermite chronique circonscrite) tendent à montrer que le terrain nerveux et le déséquilibre du système neuro-végétatif sont à la base de cette dermatose.

L'origine des pigmentations est plus discutée. Si certains auteurs admettent que la mélanodermie serait due à un trouble du sympathique, d'autres, et en particulier MM. Darier et Sézary, voient à l'origine des pigmentations un trouble endocrinien.

Peut-on d'ailleurs séparer nettement les troubles du sympathique des dysendocrinies? Si nous nous reportons aux travaux de M. Guillaume, d'après les rapports « qui unissent les systèmes des appareils endocriniens avec le système des appareils nerveux myoneuraux de la vie organo-végétative, l'intrication des fonctions sympathiques et endocriniennes apparaît évidente ».

S'il nous semble donc bien difficile de donner à l'un des deux systèmes (sympathique ou endocrinien) une part prépondérante, essayons toutefois de serrer d'un peu plus près le problème.

Que se produit-il en réalité à la ménopause? Tout d'abord, une dysovarie nettement et aisément démontrable. Le retentissement de ce trouble ovarien sur les autres glandes endocrines et en particulier sur la thyroïde et la surrénale, est ensuite assez facile à mettre en évidence. Enfin, l'action du dysfonctionnement glandulaire total sur le sympathique se manifeste par les congestions, les bouffées de chaleur, les sueurs si caractéristiques.

Il nous semble donc logique d'admettre, avec de nombreux auteurs, que certains prurits et en particulier le prurit vulvo-périnéal tiennent leur origine première de la déficience de la glande génitale : l'ovaire.

C. **Réactions eczématiformes.** — Les réactions eczématiformes qu'on peut essayer de relier à la ménopause ne diffèrent objectivement en rien des eczémas, quelle que soit leur modalité clinique.

Rien en effet ne permet, à l'examen des lésions, de porter un diagnostic étiologique : les réactions eczématiformes de la ménopause prennent, suivant le *terrain,* tel ou tel type des eczémas classiques.

Telle malade légèrement séborrhéique depuis la puberté verra s'installer, au moment du trouble endocrinien, une dermatose ayant tous les caractères de l'eczéma séborrhéique. Chez une autre, la lésion sera du type papulo-vésiculeux, lichénien, parakératosique, etc.

A côté du terrain, la *profession* des malades joue un rôle important dans la genèse des accidents. De nombreux eczémas, qui s'installent au moment de la ménopause, ont une part de leur origine dans le travail exercé par les femmes. C'est ainsi que l'on voit chez toute une catégorie de malades ayant des métiers très voisins : blanchisseuses, laveuses, plongeuses, ménagères, etc., survenir des réactions eczématiformes dites eczémas professionnels.

Ces femmes manient plusieurs heures par jour de l'eau et des produits chimiques (cristaux, savon noir, eau de Javel, etc.), et cela depuis de longues années (quinze à vingt-huit d'après la moyenne de nos observations), et seulement à la période préménopausique ou ménopausique survient la réaction cutanée !

Il s'agit là d'un fait d'observation journalière et d'un grand intérêt social, puisque souvent se pose et se posera de plus en plus le problème de l'accident du travail.

Pourquoi les téguments de ces malades peuvent-ils pendant de très nombreuses années se défendre contre les irritations chimiques, et pourquoi, au moment même de la ménopause, la résistance tégumentaire fléchit-elle?

On peut, dans l'état actuel de nos connaissances, émettre trois hypothèses. Dans la première, certains physiologistes attribuent à l'ovaire une fonction antitoxique, épurative de l'organisme, la glande fixant, transformant ou détruisant les poisons humoraux apportés à l'ovaire par le système artériel (Harvier et Bariéty).

Ne sommes-nous pas ainsi conduits tout naturellement à développer la deuxième hypothèse, qui se fonde sur l'*anaphylaxie* ou *sensibilisation ?*

A la ménopause, les phénomènes d'intolérance apparaissent brusquement, bien que les substances nocives n'aient pas varié. Si la substance est identique, il faut qu'il y ait quelque chose de changé dans le sujet, dit Darier : c'est qu'en effet le sujet est sensibilisé, anaphylactisé à une ou plusieurs substances — anaphylaxie parfois difficile à mettre en évidence — et le phénomène de choc (choc colloïdoclasique de Widal), avec ses multiples manifestations : nerveuses, viscérales, *cutanées*, se trouve réalisé.

Ces deux théories qui s'intriquent nous permettent d'envisager la déficience ovarienne de la ménopause comme le *primum movens*.

Jusqu'ici, le rôle du sympathique paraît bien atténué. Il a cependant des défenseurs et nous devons aborder la troisième hypothèse, dite *théorie sympathique*. Elle envisage : la synergie du trouble ovarien initial et de son retentissement sur les autres glandes à sécrétion interne ; la suppression des fonctions ovariennes provoquerait un syndrome complexe dans lequel on peut reconnaître non seulement des signes d'hyperfonctionnement thyroïdien, mais aussi d'hyperfonctionnement surrénal (Harvier et Bariéty). Ce bouleversement endocrinien général *à point de départ génital* va retentir sur le sympathique, en perturber l'équilibre (bouffées de chaleur, sueurs, congestion, etc.), d'où modification de la défense tégumentaire.

Que l'on adopte l'une de ces trois théories ou qu'on les associe, il n'en ressort pas moins que les réactions eczématiformes sont nettement sous la dépendance de la ménopause.

Si nous avons pris comme exemple les réactions cutanées dites professionnelles, c'est parce que l'agent nocif en pouvait être plus facilement mis en évidence. On peut tout aussi bien envisager que le « toxique » sera alimentaire ou médicamenteux et provoquera les mêmes phénomènes.

D. **Pelade.** — Nous serons très bref sur les relations de la pelade et de la ménopause. M. Sabouraud leur a consacré quelques pages dans ses *Entretiens Dermatologiques*.

Les observations en sont nombreuses ; elles ont trait à des pelades survenues au moment de la ménopause ou après ovariotomie, et dans tous les cas l'opothérapie ovarienne a donné d'excellents résultats. Voici d'ailleurs les conclusions de l'auteur :

1° Chez la femme, il existe une pelade qui résulte de la ménopause et même de la suppression prolongée des règles ;

2° La pelade peut survenir chez la femme après l'ovariotomie.

Traitements. — Traitement causal. — Nous laisserons de côté toutes les indications thérapeutiques visant à rétablir les fonctions gastro-hépato-intestinales.

Opothérapie. — Le traitement de base en vue de suppléer à l'insuffisance ovarienne sera conduit selon les règles maintenant bien connues. On pourra prescrire soit de l'extrait ovarien total aux doses habituelles, soit du corps jaune qui paraît jouir des mêmes propriétés. Nous devons cependant noter que M. Siredey, dans son enseignement, considère comme inactives les préparations d'ovaire non additionnées de thyroïde. La dose d'extrait thyroïdien sera conditionnée par l'examen clinique de la malade et pourra être des plus variables ; mais, même dans les cas où la préparation thyroïdienne paraît contre-indiquée, M. Siredey l'ajoute à l'extrait ovarien à doses très faibles (1 milligramme).

Nous avons vu que la dysovarie retentit sur les autres systèmes endocriniens. De là, une double indication, clinique et thérapeutique : clinique, pour essayer de mettre en lumière la « boiterie » des diverses glandes ; thérapeutique, pour aboutir à une *polyopothérapie* plus rationnelle et que, pour notre part, nous suivons comme une règle.

Un point nous paraît de première importance : dans de nombreux cas, il nous semble que les traitements opothérapiques ne sont pas poursuivis avec assez de persévérance et que les malades se lassent avant d'en avoir obtenu un résultat. Des échecs sont ainsi imputés à une médication qui, administrée plus longtemps, aurait pu donner sa mesure. N'oublions pas qu'il s'agit d'une suppléance qui devra jouer tout autant que l'équilibre général ne sera pas rétabli.

Sédatifs. — Les sédatifs du système végétatif ajoutent heureusement leur action au traitement opothérapique : la *valériane*, la *teinture de cratægus*, la *belladone* seront à conseiller. Le *bromure de sodium*, dont l'action est si remarquable chez les sympathicotoniques, a été employé dans ces dernières années par les auteurs russes, allemands, autrichiens, en injections intraveineuses, dans les traitements des eczémas. Son action se manifesterait surtout sur l'élément prurit. Son emploi dans les rosacées sera surveillé, en raison des poussées d'acné qu'il détermine parfois.

Le *sulfate de magnésie*, utilisé comme antinervin en Amérique, pourra être employé en solution à 5 p. 100 (5 centimètres cubes en injections intramusculaires).

Désensibilisateurs. — Les travaux sur l'anaphylaxie ont conduit à une thérapeutique nouvelle dite désensibilisatrice ou de choc, destinée à rétablir l'équilibre humoral.

L'autohémothérapie, l'autosérothérapie en constituent une des bases. Certains médicaments : hyposulfite de soude, cacodylate de soude (Ravaut), calomel, etc., donneraient les mêmes résultats.

Tous ces traitements internes peuvent d'ailleurs se conjuguer, tant est complexe, ainsi que nous l'avons vu, la physio-pathogénie des réactions cutanées. Un traitement méthodique, souple, longtemps prolongé, vient encore par ses résultats fournir une nouvelle preuve du retentissement de la déficience ovarienne (ménopause) sur les téguments.

Traitements externes. — *a*. Rosacée. — Nous serons très bref sur les traitements externes : lotions chaudes sur le visage pour la période d'érythrose ; badigeonnages d'ichtyol à 5 p. 100 ; massages ; scarifications légères. Les télangiectasies seront traitées soit par le galvanocautère, l'électrolyse, les scarifications, la haute fréquence, la douche filiforme de Veyrières, la neige carbonique.

Dans la forme acnéique, le soufre est certainement le médicament le plus employé ; il est parfois mal supporté.

Dans les formes sévères, cures d'exfoliation, la pommade :

Résorcine................	ãã 25 grammes.
Savon noir................	

Je dis : résorcine : vingt-cinq grammes.

employée de dix à vingt minutes, tous les quatre jours environ, donne de remarquables résultats. Cette médication est délicate à manier et il faut l'utiliser avec une extrême prudence.

b. Prurit vulvo-périnéal. — A côté des calmants et topiques locaux (cérats, crèmes, ichtyol, etc.), l'air chaud, les effluves de haute fréquence, la diathermie, les rayons X, l'actinothérapie, pourront utilement trouver leurs indications.

c. Réactions eczématiformes. — Toute la gamme si variée et si riche dont dispose la dermatologie trouvera à s'employer. Il nous est impossible de nous y arrêter.

d. Pelade. — Aux excitants locaux : lotion excitante de Saint-Louis, teinture d'iode, acide acétique, etc., pourront s'ajouter les applications de haute fréquence et de rayons ultra-violets.

LE TRAITEMENT DU PSORIASIS PAR L'ACTINOTHÉRAPIE

PAR

le Dr L. MARCERON

Chef de laboratoire de photothérapie de l'hôpital Saint-Louis.

La lumière agit sur le psoriasis. — En faisant abstraction de l'opinion, toute théorique d'ailleurs, de Bethmann, cité par W. Haussmann, et qui fait jouer un rôle à la lumière dans les poussées saisonnières du psoriasis, de l'eczéma et du lichen plan, tous les auteurs reconnaissent aux rayons lumineux une activité antipsoriasique plus ou moins marquée.

Cette opinion est celle des psoriasiques eux-mêmes. La plupart confirment qu'en été, à la montagne et surtout à la mer, leur éruption s'atténue.

Avec le professeur Jeanselme, nous avons cité trois exemples caractéristiques :

A. Rollier expose au soleil une psoriasique pour traiter une tuberculose du bassin. Les besoins de l'immobilisation obligent à n'irradier que la face antérieure. En quelques mois, tous les éléments de cette face ont disparu. Ceux de la face postérieure sont intacts. Ils ne disparaîtront que lorsque l'irradiation aura pu se faire sur les deux faces.

B. Une fillette est traitée d'une adénopathie médiastinale par héliothérapie. Dès la pigmentation, le psoriasis dont elle était porteuse disparaît, sauf dans la région protégée des rayons par le petit caleçon nécessaire à une cure collective.

C. Un colonial était incapable de se débarrasser d'un psoriasis tant que durait son séjour dans la métropole. Dès qu'il passait la mer Rouge, sa dermatose disparaissait pour toute la durée du séjour dans les régions de lumière vive.

Nécessité de l'érythème intense. — En 1924, nous avons tenté nos premiers essais de traitement du psoriasis par la lumière dans le service de photothérapie de l'hôpital Saint-Louis. Notre première technique comportait l'irradiation progressive et, selon les idées en cours à cette époque, nous évitions de provoquer l'érythème. Deux cas furent traités ainsi ; l'échec fut absolu.

Une erreur de technique nous révéla la nécessité des érythèmes. La fillette que nous traitions, et dont nous avons publié les photographies dans le *Progrès médical* (numéro du 30 novembre 1925), avait eu son visage protégé pendant les premières séances, et, bien entendu, les éléments psoriasiques y persistaient. Un jour, on oublia de mettre le voile facial, et d'emblée le visage reçut une forte dose de rayons ; il y eut érythème intense et douloureux, avec œdème de la face. Mais sept jours après, lorsqu'il eut fait place à une légère desquamation, tous les éléments de la face avaient disparu.



S. G..., 19 ans, 18 décembre 1926, avant tout traitement actinothérapique (fig. 1).

Cet exemple, uni aux autres exemples qui se sont présentés depuis, nous a démontré la nécessité des doses d'érythème et même d'érythème intense.

Moyens d'obtenir l'érythème intense. — A. **Avoir une source riche en rayons actiniques.** — La peau psoriasique est très actino-résistante ; des irradiations insuffisantes augmentent cet état ; il faut donc d'emblée utiliser une source riche en radiations courtes.

Le soleil peut, bien entendu, être employé si le sujet a le loisir de s'exposer longuement à ses rayons dans une région où la radiation est assez intense. La lampe à arc, elle aussi, exigera de longues irradiations. La *lampe de quartz à vapeur de mercure* est la seule pratiquement utilisable.

B. **Rendre la peau plus réceptive à la médication.** — *a*. Le décapage est toujours utile, surtout

pour éliminer les squames opaques à la lumière. Le bain avant la séance, avec un bon savonnage, l'emploi de pommade salicylée, sont un minimum pour obtenir une bonne pénétration.

b. La sensibilisation locale peut être obtenue par les essences végétales. Nous avons fait quelques essais de photo-sensibilisation générale par le jaune d'acridine. Jusqu'à ce jour, les avantages ne nous ont pas paru suffisants pour nous en faire oublier les inconvénients.

Inconvénients de l'érythème intense. — 1° La **douleur** de l'érythème intense, surtout de l'érythème avec phlyctènes qu'on arrive à obtenir, est souvent assez vive pour constituer un notable inconvénient. Le seul moyen pour la rendre facilement tolérable est de n'opérer que par surfaces limitées, quitte à multiplier les séances.



S. G... État le 21 novembre 1927 (fig. 2).

2° La **pigmentation** est absolument inévitable et le brunissement de la peau accompagne toujours le « blanchiment » des psoriasis. Cet inconvénient, sérieux pour d'aucuns, est presque toujours bien accepté des malades. On devra les en prévenir.

Les résultats. — En général, il suffit d'avoir obtenu deux fois de suite un érythème vif sur une région pour la débarrasser de tous ses éléments de psoriasis, alors qu'en vingt séances, sans aller jusqu'à la rubéfaction, on n'obtient aucun résultat.

Les photographies que nous joignons à cet article sont celles d'une malade dont nous avons résumé, Bizard et nous, l'observation dans le *Bulletin de la Société de dermatologie* de novembre 1927. De décembre 1926 à mai 1927, elle eut des séances insuffisantes ; les effets en furent médiocres. En mai, on commença les fortes doses ; en août, tout avait disparu, et les résultats se maintiennent encore actuellement.

Une évolution curieuse de la plaque de psoriasis a été observée dans 2 cas. Sous l'influence des fortes doses, les larges plaques ont disparu, mais ont laissé à leur surface quelques points de psoriasis en goutte actino-résistants pour lesquels nous avons été obligés d'utiliser la traumaticine chrysophanique.

Les rayons ultra-violets agissent aussi sur l'état général des psoriasiques. L'action tonique de la lumière modifie l'état dépressif qui accompagne souvent les poussées de psoriasis. Il est même possible qu'à la longue l'action sur l'état endocrinien modifie les humeurs de telle façon qu'on éloigne ou qu'on évite les récidives.

Les suites. — Les rayons ultra-violets, jusqu'à nouvel ordre, blanchissent mais ne guérissent pas.

Cependant nous avons remarqué que, pour se produire, les récidives attendent la disparition de la pigmentation. En conséquence, nous proposons de la maintenir en faisant aux psoriasiques blanchis des irradiations bi-mensuelles ou mensuelles. Et, de fait, nous éloignons les récidives dans la majorité des cas.

Les médications associées. — Certains auteurs n'ont demandé à la lumière qu'une action accessoire. Ils ont associé à des médications locales précises, rayons X, haute fréquence, traumaticines, la médication générale ultra-violette à doses toniques. Nous sommes persuadé qu'étant donnés les résultats de la lumière locale, on ne doive recourir à ces méthodes que dans les rares cas où la lumière a échoué.

Y a-t-il des contre-indications? — Il n'y a pas d'autres contre-indications que les contre-indications habituelles du bain de lumière. Nous conseillons l'abstention de la méthode au cas de lésions tuberculeuses du poumon et des reins.

Les psoriasis prurigineux. — Nous avons eu à traiter 2 cas de psoriasis avec prurit. Dans les 2 cas, le prurit a été le premier symptôme à disparaître.

Les psoriasis arthropathiques. — Sur les 16 psoriasiques 3 présentaient des phénomènes arthralgiques. Deux soulagés dès les premières séances ; le troisième, après une amélioration, a vu ses douleurs revenir. Une expérimentation plus importante est nécessaire pour se faire une opinion.

Conclusions. — I. La lumière est un moyen de « blanchir », sinon de « guérir » le psoriasis.

II. C'est la radiation ultra-violette qui agit.

III. Cette action est directe, l'action générale étant accessoire.

IV. Le « coup de lumière » est indispensable, donc la pigmentation inévitable.

V. La douleur de l'érythème oblige à n'opérer que par irradiations régionales.

VI. Les résultats sont rapides et sûrs avec de fortes doses. Ils sont nuls à faibles doses.

VII. Le prurit est presque toujours guéri.

VIII. Les arthropathies sont souvent influencées favorablement.

IX. Le traitement, évitant les pommades, est, malgré les « coups de soleil » et la pigmentation, accepté facilement des malades.

X. Les récidives, sans être supprimées, sont indéfiniment reportées, à condition de maintenir par des séances espacées une forte pigmentation.

Bibliographie.

ALDERSON, Héliothérapie in psoriasis (*Arch. of Derm. and Syph.*, Chicago, 1923, t. VIII, p. 79).

BACH (HUGO), Bestrahlung mit Quartzlampe. Curt Kabitzsh, Leipzig, 1925.

BÆR, Ueber Hohensormen Wirkung nach Rœntgen bestrahlung bei Psoriasis (*Arch. für Derm. und Syph.*, Berlin 1921, CXXXV, p. 51).

BALLICO, Traitement du psoriasis par les rayons ultra-violets (*Raggi ultra-violetti*, mai 1925).

BALLICO, The treatment of psoriasis by Hg vapor lamp (*Amer. Journ. of phys. therap.*, Chicago, 1926-27, III, p. 206).

BALLICO, La Cura della psoriasi con i raggi ultravioletti (*Raggi ultrav.*, 1926, p. 148).

BETHMANN, cité *in* WALTER HAUSMANN, Grundzüge der Lichtbiologie. Urban und Schwarzenberg. Berlin, 1923.

BIZARD et MARCERON, La lumière en thérapeutique. Baillière, Paris, 1926.

BIZARD et MARCERON, Psoriasis traité par les ultra-violets à hautes doses (*Soc. derm. et syph.*, novembre 1927).

CASTLE (W.-F.) (Londres), Les rayons ultra-violets dans la pratique dermatologique (*Brit. med. Journ.*, n° 3391, 26 décembre 1925).

CASTLE (W.-F.), The treatment of psoriasis by the mercury vapour lamp (*Practitioner Lond.*, 1925, t. CXIV, p. 375).

CASTLE, The U. V. rays in dermatological practice (*Amer. Journ. of phys. ther.*, Chicago, 1926-27, III, p. 20).

DUFESTEL, L'héliographie artificielle, Amédée Legrand, Paris, 1924.

GOUGEROT, Nouveaux traitements du psoriasis (*Bull. gén. de thérap.*, Paris 1926, CLXXVII, p. 52).

JEANSELME et MARCERON, Des rayons ultra-violets et de leur emploi en dermatologie (*Progrès médical*, 30 novembre 1925).

JOLLES (W.-H.), Die Strahlenbehandlung in Dermatologie (*Nederl. Tijdschr. v. Geneesk.*, 1921, 65 Jahrg., 2 H., n° 18).

KUMMER (Vienne). Ueber die Therapie der Psoriasis (*Wiener klin. Wochenschr.*, 34, 1924).

LINKER, Ueber die Behandlung der Psoriasis mit ultra-violetten Licht (*Med. Klinik*, Jahrg., 1915, n° 27).

PORCELLI, État actuel de nos connaissances concernant l'emploi de la lumière artificielle en dermatologie (*Revista Italiana di Actinologia*, n° 1-2, 1926).

ROLLIER, *Revue médicale de la Suisse Romande*, 1974, p. 73.

SWARTZ (J.-H.), The use of the quartzlamp in psoriasis (*Boston med. and surg. Journal*, n° 193, juillet 1925, p. 162-165).

TAPARELLI (ARNALDO), Psoriasi generalizzata (*Raggi ultra-violetti*, mars 1926, p. 87).

VAIANO (Naples), Nuove indicazioni delle fototerapia in dermatologia (*V° Congrès italien de radiologie médicale*, Palerme, 18-21 octobre 1923).

VEIEL, Die Behandlung der Psoriasis. Hall, Marhold, 1925.

TUBERCULIDES BULLEUSES PURPURIQUES ULCÉREUSES

PAR

le Dr G. MILIAN

Médecin chef de service à l'hôpital Saint-Louis.

Les tuberculides, c'est-à-dire les manifestations cutanées de la tuberculose au sens le plus large du mot, sont extrêmement nombreuses comme symptomatologie. C'est ainsi qu'on a décrit le lupus érythémateux, l'angiokératome de Mibelli, le lichen scrofulosorum, etc. ; et pour ma part, j'ai indiqué que la tuberculose était capable de faire à la peau la plupart des lésions élémentaires qui constituent les diverses dermatoses. J'ai, à ce propos, montré au Congrès de dermatologie de Bruxelles que le nom de « tuberculide » devait s'appliquer d'une manière générale à toutes les manifestations tuberculeuses de la peau, de la même façon qu'on désigne sous le nom de « syphilides » toutes les manifestations syphilitiques de la peau. Ainsi la nomenclature se simplifie.

On sait que les classiques ont l'habitude de distinguer deux variétés principales de tuberculose cutanée : la tuberculose typique, où l'on trouve des tubercules, et la tuberculose atypique où l'on ne trouve pas de tubercules. Cette distinction, vraie au point de vue histologique, ne l'est plus exactement quand on saisit tous les faits de passage qui vont de l'une à l'autre, au point que sur un même sujet l'on peut trouver des lésions non tuberculeuses ou folliculaires à une certaine distance de lésions tuberculeuses typiques. C'est pour cela que nous pensons préférable de ne plus faire de distinction entre les tuberculides et les tuberculoses cutanées et que nous désignons sous le nom de tuberculides toutes les affections tuberculeuses de la peau, qu'elles soient ou non anato-

miquement caractéristiques. Il n'y a que l'étio-



Fig. 1.

logie qui compte, c'est-à-dire la nature bacillaire de la lésion, sans tenir compte de sa modalité anatomique. Il devient dès lors très simple de faire une nomenclature des tuberculides cutanées en séparant les tuberculides de par la nature de leurs lésions élémentaires, et nous avons ainsi le lupus érythémateux, l'angiokératome de Mibelli, les tuberculides papulluses, les tuberculides folliculaires (lichen scrofulosorum), les tuberculides nodulaires (lupus tuberculeux), les tuberculides gommeuses, les tuberculides ulcéreuses, etc.

Les *tuberculides bulleuses* étaient ignorées jusqu'au cas clinique que nous avons publié en 1910 (1), et dans lequel il s'agissait d'un enfant atteint de lésions purpuriques qui devinrent secondairement bulleuses, puis plus tard ulcéreuses. La clinique seule nous a permis, avec l'histologie révélant quelques lésions tuberculoïdes, de faire rentrer ce cas dans la tuberculose. On connaît, en outre, le fait des engelures, variété de tuberculides qui deviennent bulleuses.

(1) *Société de dermatologie*, 4 avril 1910, p. 79.

C'est une observation de ce genre que nous rapportons aujourd'hui, mais qui, avec les arguments cliniques, apporte des arguments d'ordre presque expérimental pour démontrer la nature de cette variété de lésions.

Il s'agissait d'un jeune homme de seize ans, Ch... Maurice, entré le 18 décembre 1922 dans mon service, salle Saint-Louis, nº 22 *bis*, pour des plaiese de la jambe datant de quinze jours environ. Il prétendait que les lésions cutanées dont il était porteur étaient survenues après des piqûres faites avec une plante qu'il manipulait et dont il n'a pu nous donner le nom, mais, dit-il, analogue au houx. Le début s'était fait aux mains quelques jours après les piqûres, et aux pieds les lésions s'étaient développées deux jours après.

A l'entrée du malade à l'hôpital, nous trouvons au bord cubital de la main gauche une bulle hémorragique de la largeur d'une pièce de 20 centimes, entourée d'une légère zone inflammatoire. D'autres ont laissé à leur place une ulcération avec escarre noirâtre.

Sur les jambes existent des taches purpuriques de la grosseur d'une tête d'épingle, extrêmement nombreuses. Sur la jambe gauche existe même une strie purpurique circulaire occupant le tiers externe de la jambe et provoquée par la constriction du cordon du caleçon contre la taille. Les lésions, d'ailleurs peu abondantes, se présentent sous forme de bulles, d'ulcérations dont on retrouve



Soulèvement en masse de l'épiderme corné pour formation de la bulle (fig. 2).

l'origine bulleuse par l'existence d'un liséré épidermique soulevé à la périphérie de l'ulcération.

On voit sur la photographie ci-jointe, qui représente la main gauche, quatre lésions sur le bord cubital de cette main et une lésion sur le dos de l'annulaire au niveau de l'articulation phalango-phalanginienne, et l'on saisit là tous les stades entre les bulles, l'ulcération et la cicatrisation.

L'ulcération, lorsqu'elle est encore en activité, donne issue à du pus verdâtre qui se collecte sous les croûtes.

Aux pieds il y a des lésions identiques, mais moins nombreuses. Deux assez larges siègent à la pointe de chaque malléole externe, une ulcéreuse est recouverte d'une croûte brune. A deux centimètres au-dessus de la malléole externe droite existe



Fig. 3.

une plaie avec réaction inflammatoire très marquée. Les lésions de la malléole interne gauche sont véritablement escarrotiques et laissent à la date du 20 décembre, après chute de l'escarre, une ulcération en huit de 2 centimètres de profondeur.

L'impression, en voyant ces lésions, est qu'il s'agit de lésions bulleuses, secondairement ulcéreuses, mais on se demande aussi s'il ne s'agit pas de lésions *ecthymateuses* dont les ulcérations recouvertes de leur croûte sont semblables.

Le diagnostic ne peut pas en être discuté, car l'ecthyma ne fait pas, en général, de bulles et commence par une pustule. Or ici nous avons des bulles des plus nettes et voyons progressivement tous les stades entre les bulles et les ulcérations croûteuses.

L'*impétigo* n'étant pas non plus ulcéreux, on ne peut agiter ce diagnostic, mais ce purpura intermédiaire nous faisait penser au premier cas auquel nous faisions allusion plus haut, qui nous a servi à la description des tuberculides bulleuses, aussi avons-nous pensé à une lésion de tuberculose.



Fig. 4.

L'examen clinique de notre patient était d'ailleurs très favorable à cette idée, car ce jeune homme, malgré son bon état général, montre sur la face latérale gauche du cou toute une série de ganglions torpides, non inflammatoires, durs et roulant sous la peau en chaîne sur le sterno-mastoïdien. L'aspect est celui des adénopathies tuberculeuses. La signature de la tuberculose est présentée par une cicatrice déprimée adhérant à l'os et siégeant sous l'oreille gauche au-dessous du maxillaire. Au cours du séjour du malade à l'hôpital, un de ces ganglions a été enlevé chirurgicalement et a fait la preuve de sa nature bacillaire par l'étude des lésions histologiques et la recherche du bacille qui s'est montrée positive. Du côté droit du cou il y a des lésions analogues.

Le patient avait donc des adénopathies tuberculeuses assez caractéristiques et non suppurées, forme d'ailleurs peu fréquente des adénopathies tuberculeuses mais qui, chose intéressante, s'ob-

servent plus sous forme généralisée que sous forme localisée.

Chez ce jeune homme, l'examen du système nerveux, du cœur, des poumons, du foie et de la rate n'a rien révélé d'anormal.



Foyer inflammatoire périvasculaire à un faible grossissement (fig. 5).

D'autre part, l'état général est bien conservé ; la température est de 37°,9, les urines sont normales et la réaction de Wassermann est négative. L'appétit est conservé, il n'y a pas de sueurs nocturnes, de fatigue, de céphalée, de troubles digestifs. Le malade n'a jamais eu de maladies antérieures, il nie toute syphilis. Son père est vivant et bien portant, la mère également. Le malade a eu six frères et sœurs dont cinq sont vivants et bien portants ; une sœur est morte d'une maladie dont il ne peut nous donner la description.

Diverses recherches ont été faites pour identifier ces lésions.

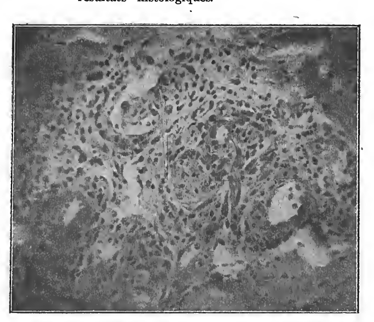
Nous faisons une *auto-inoculation* au bras gauche avec le produit liquide d'une bulle, qui donne rapidement une réaction qui, quarante-huit heures après, se présente comme une pustule longue de 3 centimètres sur 2 centimètres, entourée d'une zone inflammatoire en halo de la dimension d'une pièce de 5 francs. Pas de bulle, mais en levant le toit de la pustule on trouve au dessous une ulcération.

Au bras droit, une inoculation au vaccinostyle est faite avec le pus de la pustule de l'inoculation du bras gauche. Le 3 décembre, l'inoculation du bras droit a donné deux petites pustulettes insignifiantes ; l'intradermo-réaction du bras gauche est en rétrocession.

Il est à noter que le patient ne présente pas de bulles nouvelles. La bulle de la main gauche qui a été biopsiée s'est étendue et a atteint la dimension d'une pièce de 2 francs.

Deux *lysoscopies* du pied gauche faites avec une durée de dix secondes et vingt secondes se sont montrées au bout de vingt-quatre heures être de simples taches érythémateuses. Il n'y avait pas de formations bulleuses à ce moment, ce qui semblait indiquer qu'il ne s'agissait pas d'affection bulleuse par l'intermédiaire du système nerveux ou sous forme de troubles trophiques.

Ces recherches d'auto-inoculation ne nous ayant pas donné, ainsi que la lysoscopie, de résultat étiologique suffisant, nous avons pratiqué une *biopsie* sur un élément du bord radial de la main gauche et dont voici ci-dessous les résultats histologiques.



Lésions vasculaires et infiltrats périvasculaires vaisseaux dilatés. L'infiltrat périvasculaire est surtout lymphocyto-conjonctive (fig. 6).

Biopsie. D. 275. — La biopsie a porté sur une *bulle*. Celle-ci est due au clivage du *stratum corneum* comme on le voit sur les bords de l'élément. Le fond de la bulle est constitué par le derme recouvert d'une fausse membrane fibrineuse mince, où il reste encore quelques vestiges d'épithélium, extrémité profonde des cônes interpapillaires. La fausse membrane fibrineuse renferme des polynu-

cléaires et des débris et cellules épithéliales de l'épiderme.

Dans le derme, les *capillaires* apparaissent dilatés, ce qui rend compte de l'aspect purpurique des lésions, et sont atteints d'endocapillarite très accusée : les cellules endothéliales sont multipliées et hypertrophiées, quelquefois même jusqu'à en éteindre la lumière. Dans les capillaires libres, on peut rencontrer des lymphocytes, des polynucléaires et quelquefois de gros plasmocytes.

Autour de ces vaisseaux, il existe d'importants infil-

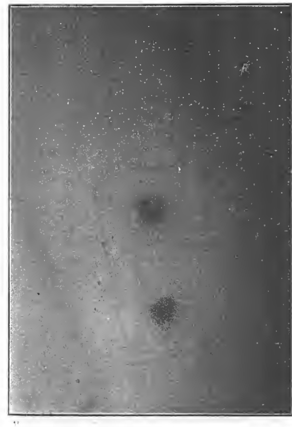


Fig. 7.

trats de cellules conjonctives hypertrophiées, des lymphocytes et même d'abondants polynucléaires dont le noyau est souvent étiré comme une sangsue. Le remaniement conjonctif péricapillaire est surtout remarquable autour des glandes sudoripares dont les acini sont en partie étouffés.

D'autres recherches ont été faites dans le même ordre d'idées que ci-dessus. Une *cuti-réaction à la tuberculine* fut faite le 23 décembre. Or cette cuti-réaction a été bulleuse en moins de vingt-quatre heures. Il faut signaler ce résultat, qui nous montre ici chez un sujet déterminé la tuberculine produisant une réaction bulleuse analogue à celle qui avait été réalisée spontanément chez le sujet par la maladie. Il est remarquable de constater que ces lésions de cuti-réaction une fois développées n'ont pas eu plus de tendance à la guérison spontanée que les ulcérations présentées primitivement par le malade, et le 4 *janvier*, soit douze jours après la cuti-réaction, les deux ulcérations consécutives à la cuti-réaction à la tuberculine (voir fig. 4) ont une ulcération croûteuse d'aspect escarro-œdémateux, entourée d'une auréole inflammatoire. Ce fait est véritablement expérimental.

Des *injections sous-cutanées de vaccin de Jousset* ce qui équivaut à une injection de tuberculine, ont donné le 30 décembre une réaction fébrile importante dont le maximum a été 39°,6. Cette première injection de vaccin fut mise à la dose de 1 centimètre cube. Il n'y eut ni réaction locale ni réaction focale. La réaction fébrile, qui monta à 39°,6, descendit en lysis et le 3 janvier, c'est-à-dire quatre jours après, la température retombait à peu près à la normale. Une nouvelle injection de 3 centimètres cubes de vaccin de Jousset fut faite le 7 janvier et donna seulement une légère réaction locale sans réaction focale. Une troisième injection de vaccin de Jousset de 6 centimètres cubes fut faite le 14 février ; elle ne provoqua aucune réaction sensible. Ces diverses injections ne provoquèrent pas de réactions bulleuses aux extrémités.

Nous avons fait d'autres recherches chez ce malade : d'abord la réaction de Wassermann a été pratiquée cinq fois pendant le séjour du malade à l'hôpital, particulièrement à des périodes propices à la réactivation de la réaction ; or, malgré tout, la réaction est restée négative les cinq fois. Malgré cela, le malade fut mis au traitement antisyphilitique par le novar et reçut successivement 30, 45, 45, 45 centigrammes et la dernière fois 30. On nous dira que ce n'est pas notre manière habituelle de faire une thérapeutique aussi incomplète comme doses ; mais le patient présentait chaque fois des réactions fébriles importantes et qui n'ont pas diminué depuis la première injection jusqu'à la dernière, aussi n'avons-nous pas pu dépasser les doses de 45 centigrammes. Quoi qu'il en soit, les lésions cutanées sont restées à peu près stationnaires.

Les formules sanguines de ce patient ont été les suivantes :

13 décembre. Formule leucocytaire :

Leucocytes	8 000

Pourcentage leucocytaire :

Polynucléaires	37
Eosinophiles	4
Basophiles	0
Lymphocytes	30
Moyens monos	13,5
Grands monos	15,5

Le 28, un examen du sang nous a montré :

Globules rouges	3 760 000
— blancs	7 600

Équilibre leucocytaire.

Polynucléaires	62
Grands monos	8
Mononucléaires	18
Lymphocytes	10
Eosinophiles	2

Le malade mis à la suralimentation par viande crue et glycérophosphate a vu progressivement ses lésions s'améliorer ; mais il est à noter que ces lésions pourtant petites n'ont rétrocédé qu'avec une extrême lenteur, puisque c'est seulement le 26 février 1922 que le malade put sortir de l'hôpital après un traitement qui fut prolongé soixante-dix jours environ. Enfin les lésions se cicatrisèrent et le malade lui-même ne fit qu'augmenter de poids et améliorer son état général, car de 60 kilogrammes à l'entrée, le malade pesait 63kg,500 à la sortie. Le traitement des lésions consista en pansements soignés avec de la poudre d'iodoforme et, d'autre part, le malade fut envoyé aux rayons X pour y faire une série d'applications actinologiques sur les ganglions.

Réflexions. — Voilà donc une observation de lésions ulcéreuses de la peau par places recouvertes de croûtes analogues à celles de l'ecthyma, accompagnées de taches purpuriques aux membres inférieurs et qui succèdent manifestement à l'apparition d'un certain nombre de bulles, si bien qu'en résumé il s'agit au total d'un purpura bulleux ulcéré.

L'évolution de ce purpura, de ces bulles et ulcérations a été éminemment chronique et nullement semblable aux cas aigus qu'on peut rencontrer de temps à autre. Aussi cette chronicité de l'affection nous faisait-elle pencher, au point de vue du diagnostic étiologique, vers les infections chroniques et en particulier la tuberculose dont nous avons déjà parlé à propos d'un cas des plus typique auquel nous faisons allusion plus haut. Ici l'étiologie tuberculeuse devint d'autant plus vraisemblable que le patient était couvert de ganglions volumineux dans la chaîne sterno-mastoïdienne des deux côtés, ainsi qu'on peut le voir sur la photographie ci-jointe. L'un de ces ganglions extirpé a montré une caséification typique et à l'examen histologique on a trouvé autour des dépôts caséeux des formations tuberculeuses des plus caractéristiques : cellules épithélioïdes mêlées de cellules géantes couronnes de lymphocytes entourés d'un double cordon. L'examen histologique d'une des lésions bulleuses n'a pas révélé de formation tuberculeuse typique. La bulle relevait du soulèvement du *stratum corneum* et non pas du soulèvement de la totalité de l'épiderme. En outre, le corps muqueux du fond de la bulle était érodé par places et le derme papillaire à ce niveau montrait des vaisseaux dilatés atteints d'endocapillarite et entourés d'un manchon de cellules conjonctives et d'une réaction inflammatoire sans qu'on puisse déceler nulle part de formation tuberculeuse. L'histologie montre des formations inflammatoires, du moins dans les coupes qui ont été pratiquées, mais ne prouve pas la nature tuberculeuse des lésions. Le cobaye inoculé était encore vivant le 28 novembre 1927. Sacrifié le 28 novembre 1927, l'autopsie a révélé l'absence de lésions.

Mais ce qu'il y a de plus caractéristique et de plus intéressant et qui montre mieux que toute autre chose la nature tuberculeuse des ulcérations et du purpura bulleux qui *pourtant ne présente pas histologiquement la structure de la tuberculose*, c'est qu'une cuti-réaction faite avec de la tuberculine brute sur une épaule du patient a provoqué rapidement une bulle qui a été suivie d'une ulcération dont la structure était tout à fait comparable aux ulcérations spontanées des membres inférieurs et pour lesquelles le sujet était venu consulter.

Il paraît donc indiscutable qu'il existe des tuberculides bulleuses et ulcéreuses secondairement, alors même que ces tuberculides ne présentent pas la structure histologique habituelle de la tuberculose.

ACTUALITÉS MÉDICALES

Rose bengale et fonctions hépatiques.

Après avoir décrit la technique du rose bengale, EBSTEIN, DELPRAT et KERR rapportent leurs observations d'après différentes affections du foie ; ils trouvent des résultats parallèles aux résultats cliniques. Le point à retenir est leur technique : injections intraveineuses de 10 centimètres cubes d'une solution à 1 p. 100 de rose bengale dans du sérum physiologique. L'aiguille étant laissée dans la veine, deux minutes après l'injection on prélève un échantillon de 10 centimètres cubes de sang que l'on met dans un tube à centrifuger contenant quelques cristaux d'oxalate de potasse ; le tube est soigneusement agité deux ou trois fois. La même aiguille dans la veine sert pour les différents prélèvements qui se font huit et seize minutes après l'injection. Pour éviter la coagulation, les auteurs ont à côté d'eux une seringue contenant une solution saline contenant de 5 à 10 centimètres cubes qu'ils injectent à différentes reprises dans l'aiguille (quelques gouttes seulement). La suite de la technique est celle qui est habituellement employée.

E. TERRIS.

Le Gérant : J.-B. BAILLIÈRE. 5760-28. — CORBEIL. IMPRIMERIE CRÉTÉ.

KIRMISSON, SA VIE, SON ŒUVRE (1)

PAR

L. OMBRÉDANNE
Professeur de clinique chirurgicale infantile
à la Faculté de médecine de Paris.

Il y a quelques semaines seulement, le 22 septembre dernier, vient de mourir à l'âge de soixante-dix-neuf ans, le professeur Kirmisson, le premier titulaire de la chaire de Clinique chirurgicale infantile et d'orthopédie à l'hôpital des Enfants-Malades.

Ce m'est un pieux devoir de rappeler brièvement aujourd'hui devant vous ce qu'a été le maître disparu, ce que fut sa vie, ce que fut son œuvre.

***

Kirmisson est né à Nantes en 1848. Il s'orienta délibérément vers la carrière médicale. A vingt ans, il était prosecteur à Nantes. La guerre de 1870 interrompit ses études : il servit comme aide-major au 1er bataillon des gardes mobiles de la Loire-Inférieure et fit son devoir. La guerre fut relativement brève, et Kirmisson reprit son habituel labeur.

Paris l'attirait ; il y vint compléter ses études. Il est nommé interne des hôpitaux en 1873. Il est prosecteur en 1879 ; deux ans plus tard, chirurgien des hôpitaux, et deux ans après, agrégé.

Il attendit six ans les fonctions de chef de service, et fut alors affecté aux Enfants-Assistés. Déjà, semble-t-il, il avait résolu de se consacrer à l'orthopédie, et il créa le premier service de gymnastique qui ait été organisé dans les hôpitaux de Paris.

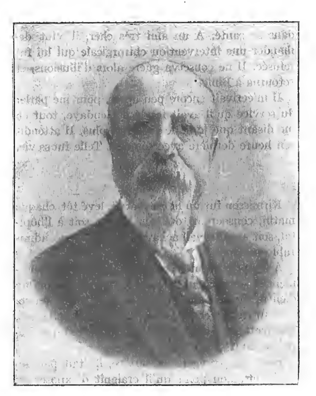
Cette préoccupation d'adjoindre les moyens physiques aux moyens chirurgicaux dans le traitement des déformations de l'adolescence devait ne plus le quitter, et plus tard nous le retrouvons, organisant à Hendaye une annexe destinée au traitement au grand air des scoliotiques.

Dès l'année suivante, il juge utile la création d'un journal où paraîtront les travaux ayant trait à la chirurgie spéciale qui l'intéresse. Il crée la *Revue d'orthopédie*, avec son élève Grisel comme secrétaire de la rédaction.

Il reste huit ans aux Enfants-Assistés, puis il passe à Trousseau, où il reste quatre ans.

En 1901, la Ville de Paris décide de créer à l'hôpital des Enfants-Malades une chaire de clinique chirurgicale spécialisée pour la chirurgie et l'orthopédie des enfants. Le professeur Lannelongue, auréolé de sa longue carrière et de ses magnifiques travaux, est tout désigné pour assumer la charge de la nouvelle chaire ; mais, fort occupé de politique, il croit devoir se retirer du tournoi et céder sa place à de plus jeunes : Kirmisson est nommé à ce poste envié qui couronne sa carrière en le mettant à la place qui va lui permettre de se montrer l'enseigneur qu'il devait être.

Sa ténacité, sa combativité finissent par obtenir la construction d'un pavillon édifié d'après ses plans, et de l'amphithéâtre qui porte son nom et dans lequel je vous parle aujourd'hui.



Le professeur ÉDOUARD KIRMISSON.

Le temps passe, lui apportant des honneurs. Il préside la Société de chirurgie en 1903, et la même année est nommé membre de l'Académie de médecine. Dix ans après, il préside le Congrès de chirurgie.

La guerre de 1914 éclate. Kirmisson continue sa tâche accoutumée et partage son temps entre les enfants et les blessés.

Puis vient l'armistice, et la vie scientifique va reprendre péniblement et lentement.

Kirmisson regrette que les communications ayant trait à la Chirurgie infantile et orthopédique soient quelque peu perdues dans le nombre des questions ayant trait à la chirurgie générale·

(1) Leçon clinique professée le 4 novembre 1927 dans le service de Clinique chirurgicale infantile des Enfants-malades.

Il fonde la *Société française d'orthopédie*, c'est-à-dire un congrès spécialisé qui tiendra ses assises pendant la durée des travaux annuels du Congrès de chirurgie générale.

Mais l'âge de la retraite avait pour lui sonné.

Il se retira à Binic, dans sa chère Bretagne. Il continua à s'intéresser à la *Revue d'orthopédie* et s'était adjoint Mouchet comme directeur adjoint. Il a présidé les trois premiers Congrès d'orthopédie, et faisait le voyage de Paris pour venir voir prospérer le groupement scientifique qu'il avait fondé.

Mais, après quelques années, il fut frappé dans sa santé. A un ami très cher, il vint demander une intervention chirurgicale qui lui fut refusée. Il ne conserva guère alors d'illusions, et retourna à Binic.

Il m'écrivait encore peu après, pour me parler du service qu'il avait fondé à Hendaye, tout en me disant que je ne le reverrais plus. Il attendit son heure dernière avec sérénité. Telle fut sa vie.

***

Kirmisson fut un homme actif, levé tôt chaque matin, consacrant tout son temps, soit à l'hôpital, soit à un travail acharné, aidé par une admirable mémoire.

A l'hôpital, toutes ses leçons étaient soigneusement et longuement préparées, et le grand nombre d'entre elles qui ont été publiées en est la preuve.

Pour les élèves de son service, il était exigeant, n'admettant pas leur inexactitude alors que lui-même était si ponctuel.

Pour les étrangers au service, il était peu accueillant : non point qu'il craignît d'exposer au grand jour ses idées et ses actes ; mais il était quelque peu défiant, craignant de voir mal interpréter ce qu'il enseignait, craignant surtout de perdre avec eux un temps qu'il estimait dû exclusivement à ses petits malades.

Pour les enfants de son service, il s'efforçait d'être bon. Et si parfois un interrogatoire était coupé d'une explosion de colère, toujours l'incident se terminait par une caresse et un bonbon.

Lorsqu'il avait terminé un acte opératoire, toujours il en faisait écrire aussitôt sous sa dictée le compte rendu méticuleux.

Aux examens, il eut une bien injuste réputation de sévérité. Une recommandation préalable l'exaspérait et rien ne l'indisposait davantage contre un candidat. Au cours de l'examen, ses critiques étaient véhémentes ; et pourtant, quand était venu le moment de donner les notes, je l'ai toujours vu plein d'indulgence, et bien des élèves lui ont dû leur admission, ce dont ils ne se sont jamais doutés.

Il était assidu aux séances de la Société de chirurgie, et trouvait toujours la date d'entrée en vacances prématurée, la date de rentrée trop tardive.

Il prenait aux discussions scientifiques une part active ; sa critique était en général vive et acerbe, et nous avons tous gardé le souvenir des remarques incisives qu'il jetait de sa voix au timbre aigu, la tête haut levée, et la barbe en bataille.

Chose curieuse, cet homme, qui paraissait souvent emporté dans ses paroles, écrivait d'une plume calme et réfléchie ce qu'il avait à dire. Ses manuscrits destinés à la *Revue d'orthopédie* étaient sans ratures, et sans jamais aucune exagération ni dans la pensée, ni dans la forme.

Dans sa pratique de clientèle, il s'était acquis une réputation de rudesse vis-à-vis des parents, qui, si elle était justifiée, n'était peut-être pas le meilleur moyen d'arriver à les convaincre.

En dehors de sa vie professionnelle, il consacrait fort peu de temps à ce qui n'était pas la chirurgie. Il aimait la musique. Pendant ses courtes vacances, il prenait plaisir à monter à cheval dans les bois de Viroflay. Mais ce n'étaient là que distractions bien courtes, et ses élèves les plus chers n'ont pas gardé le souvenir d'avoir parlé avec lui d'autre chose que de son enseignement, de son service, et de la Chirurgie infantile.

En définitive, Kirmisson fut d'apparence extérieure violente et emportée : des caricatures de l'époque l'ont représenté un martinet à la main, et roulant des yeux furieux ; au fond, c'était un excellent homme, plutôt timide, un peu défiant. Mais ce fut surtout un honnête homme scientifiquement et professionnellement.

***

Parmi les élèves qu'il a formés et qui furent nombreux, je rappellerai ceux auxquels il avait voué une affection particulière.

Sainton, qui fut un de ses plus anciens collaborateurs ; Jouon qui fut son premier chef de clinique, et Grisel qui fut ensuite pendant quatre ans et demi son chef de clinique, et qu'il estimait et aimait profondément.

Aussi est-ce à Grisel que je me suis adressé pour mettre en commun ses souvenirs et les miens, afin de me permettre, à moi qui n'ai point été directement son élève, de vous parler de lui aujourd'hui.

Et pourtant, c'est Kirmisson qui, alors que j'étais agrégé de chirurgie générale, m'engagea

un jour, avec toute la force de persuasion qu'on ne saurait lui contester, à me consacrer à cette Chirurgie infantile où je devais trouver un champ magnifique pour le développement de la chirurgie plastique à laquelle je m'étais consacré avec prédilection, avec mon maître Nélaton. Et de cela je lui garde une grande reconnaissance.

***

Kirmisson a beaucoup écrit. Il n'était pas encore chef de service qu'il rédigeait le volume *Tête et rachis* dans un traité en quatre volumes, écrit avec Reclus, Peyrot et Bouilly, et qui, sous la dénomination de *Traité des quatre agrégés*, connut un succès sans précédent.

Il est probable que son choix fut alors dicté par le plaisir d'écrire les maladies de l'appareil oculaire. Il avait été élève de Panas, et toute sa vie, il continua à s'intéresser à l'ophtalmologie : ce fut son violon d'Ingres.

Mais de tels livres sont vite débordés par le flot montant des connaissances nouvelles. Au contraire, deux ouvrages fondamentaux nous restent qui sont encore des piliers de notre chirurgie spécialisée.

Le *Traité des maladies chirurgicales d'origine congénitale* fut écrit en 1898.

Les difformités acquises de l'appareil locomoteur pendant l'enfance et l'adolescence suivirent en 1902.

Ce sont des livres où tout, ou presque, est fait d'expérience personnelle. Ce sont des documents qui ne sont pas près de perdre leur haute valeur et où nous puiserons encore, pendant de longues années, bien des faits précieux et des idées ingénieuses.

En 1906, il écrivait un *Précis de chirurgie infantile*, dans lequel il résumait un peu trop brièvement tout ce qu'il avait précédemment exposé dans ses deux œuvres maîtresses.

***

Mais ce sont là œuvres matérielles. Il me reste à énumérer devant vous les idées principales qu'il a défendues avec prédilection, dont il s'est fait l'ardent protagoniste. Je voudrais citer tous les progrès chirurgicaux auxquels son nom, en bonne justice, devrait rester attaché ; non point que je prétende qu'il s'agisse de découvertes : rien de nouveau ne saurait être dit depuis qu'il y a des hommes, et qui pensent, a dit en substance Montaigne, pour inciter les chirurgiens à la modestie. Mais n'y a-t-il presque pas autant de mérite à défendre, à créer sa place à une idée juste, qu'à l'avoir conçue? Le père adoptif n'a-t-il souvent pas fait plus pour l'enfant que le père naturel ?

Et sans autre ordre que l'anatomie humaine, je citerai celles de ses idées favorites dont j'ai gardé le souvenir, en m'excusant d'en oublier bien d'autres.

***

Pour certaines rétractions par brûlures intéressant toutes les parties molles de l'avant-bras, Kirmisson avait préconisé dès 1888 la *résection* simultanée d'un segment égal des deux os de l'avant-bras : n'est-ce pas ce que nous considérons aujourd'hui comme le traitement de choix de la rétraction ischémique de Volkmann?

Il traitait par l'ignipuncture profonde les *grands angiomes* inopérables de la joue. Certes, la méthode laissait de vilaines cicatrices, et exposait à des hémorragies au moment de la chute des escarres ; mais c'était pourtant un progrès sur l'abstention qui était à ce moment de règle.

Il avait étudié ces *angiomes douloureux des membres* développés dans les masses musculaires, et c'est un chapitre sur lequel il revenait volontiers.

Le *torticolis musculaire* et son traitement l'ont préoccupé. Il préconisa un moment la ténotomie à ciel ouvert, et un appareillage post-opératoire mi-plâtre, mi-caoutchouc, qui est représenté dans ses livres. Il n'y attachait pas, je crois, grande importance.

Mais l'extraction des *corps étrangers de l'œsophage* a été pour lui sujet d'étude. On n'avait jusque-là, pour extraire les pièces de monnaie, que le panier de Græfe, si dangereux parce que l'instrument accrochait au retour le cricoïde. Il imagina et fit construire l'admirable instrument qui porte le nom de crochet de Kirmisson, qui nous sert à chaque instant encore, et dont je ne cesse de vous vanter les mérites.

Le rachis devait être de sa part l'objet de préoccupations incessantes.

Il décrivit avec Sainton les *Scolioses paradoxales*. Vous savez que, quand un enfant atteint de scoliose gauche s'incline en avant, c'est l'hémithorax gauche qui apparaît en saillie postérieure. Kirmisson vit que, dans certains cas, c'était l'hémithorax droit qui reculait, ou revenait de niveau avec le côté opposé. La cause du phénomène est aujourd'hui connue. Il eut le grand mérite d'attirer l'attention sur cette curiosité clinique.

C'est en 1884 que, le premier en France, il vul-

garisa la notion du *spina bifida occulta*, décelé seulement par la clinique, par la palpation, par la constatation de l'hypertrichose. Notez qu'à cette époque il n'était pas question de radiographie. Vous savez l'ampleur qu'a prise depuis l'étude de cette malformation.

Il ne se désintéressait pas de la chirurgie abdominale. C'est dans son service que Grisel recueillit ses observations d'*invagination intestinale*, analysa les caractères de l'expulsion du sang par l'anus. Et déjà apparaissait la formule impérative de l'intervention d'urgence en pareil cas.

Enfin, l'*anus vulvaire*, si fréquent chez les fillettes, fut étudié par lui, et lui parut justiciable de la transplantation : vous savez que telle n'est point mon opinion au point de vue de l'indication opératoire. Il n'en persiste pas moins qu'il étudia excellemment cette malformation d'observation courante dans nos services.

Mais il me paraît bien que ses préoccupations touchant la chirurgie des membres, de l'appareil locomoteur comme il disait, furent plus importantes encore.

Lannelongue avait posé le dogme de l'ostéomyélite, maladie de la totalité de l'os, zone souspériostique et moelle osseuse ; il avait conclu que toute ouverture d'un foyer sous-périosté devait être complétée par la trépanation du canal médullaire.

Au nom de la clinique, Kirmisson reprit l'idée de Giraldès sur l'entité clinique de la périostite phlegmoneuse. Il montra, sans nier les constatations histologiques de Lannelongue, qu'il existait des formes d'abcès sous-périosté dans lesquelles il était inutile, il pouvait même être nuisible de trépaner d'emblée et systématiquement le canal médullaire, laissant d'ailleurs, hélas, planer bien de l'imprécision sur les signes apparents indiquant les cas dans lesquels il faut trépaner, ceux dans lesquels la trépanation est superflue.

Verneuil avait déjà parlé de la *conicité physiologique des moignons*. Kirmisson reprit cette étude, et montra comment, chez l'enfant, un excellent moignon d'amputation de jambe ou de bras peut secondairement devenir conique et intolérable, du fait de la croissance inégale du squelette et des parties molles, dans les années suivantes.

En 1894, Kirmisson avait montré que l'ignipuncture profonde peut rendre grands services dans le *traitement des tumeurs blanches* ; les inconvénients de cette pratique ne paraissent pas, d'ailleurs, lui avoir échappé par la suite.

Mais lorsque Felizet eut l'idée d'attaquer par a résection osseuse les tumeurs blanches des enfants, Kirmisson ne tarda pas à s'élever, d'accord avec Broca, contre cette pratique. Bien avant que de longues années eussent démontré l'effroyable erreur de Felizet, il sut l'apercevoir, en étudiant de près les premiers opérés qu'il eut l'occasion de rencontrer et d'examiner.

Il ne semble pas que Kirmisson ait jamais été un novateur en matière de traitement des luxations congénitales de la hanche. Dans son livre de 1898, il nie encore la possibilité de la réduction en un temps par manœuvres externes, conseille la vieille pratique de l'extension continue, de la méthode de Pravaz, et juge qu'en cas d'échec, mieux vaut avoir recours à la méthode sanglante de Hoffa. Mais l'asepsie chirurgicale n'était pas couramment arrivée à un degré de précision qui rendît une pareille intervention innocente. Aussi lorsqu'en 1900 Paci au Congrès de Rome eut apporté une pièce anatomique de hanche réellement réduite par la méthode de Lorenz, Kirmisson se rallia à cette technique ; mais il fit pourtant observer que ces manœuvres aboutissaient le plus souvent à une transposition plutôt qu'à une réduction anatomiquement exacte, ce en quoi il n'avait pas tort.

Les *ostéotomies sous-trochantériennes* avaient été décrites et exécutées par Ollier, Terrier, Hennequin, Broca. Kirmisson mit en lumière l'admirable ressource que représentait cette intervention dans les luxations congénitales invétérées, chez les adolescents. Il en obtint aussi d'excellents résultats dans des *coxa vara* graves qui étaient probablement des épiphysiolyses consolidées en position vicieuse. Plus tard, il devait préconiser la même intervention pour pallier aux inconvénients terribles de la coxalgie avec inversion, de la coxalgie guérie en adduction extrême. Et toutes les indications qu'il a posées ont gardé aujourd'hui leur valeur intégrale.

La coxalgie, en effet, était à cette époque infiniment plus fréquente dans les services de chirurgie infantile qu'elle ne l'est aujourd'hui. Au cours de son enseignement clinique, il avait reconnu l'inconvénient que présentaient les termes d'abduction et d'adduction, si voisins au point de vue phonétique, ce qui entraînait d'incessantes erreurs. Il appliqua à la position d'adduction, à celle qu'entraînent les luxations tardives, la dénomination d'*inversion*, que nous avons conservée. Il a montré que cette déformation constituait l'infirmité définitive, que contre elle le chirurgien devait lutter de toutes ses forces. « L'inversion est la source de tous les maux », disait-il, suivant une formule qui mérite de ne pas tomber dans l'oubli.

Il étudia enfin avec prédilection les *luxations précoces* qui peuvent survenir au début de l'évolution d'une coxalgie, avant la période des destructions osseuses. Il montra que cette luxation devait être réduite comme une luxation traumatique, sans qu'il en résultât d'inconvénients pour l'évolution ultérieure de l'affection. C'est encore une donnée qui est restée classique.

En 1891, Kirmisson consacra une étude au *genu recurvatum congénital* ; sa conclusion fut que le traitement orthopédique était pour ainsi dire inefficace. Vous le savez d'autant mieux qu'à maintes reprises je vous ai montré que cette malformation ne pouvait être corrigée que par un acte de chirurgie sanglante.

Les *pieds bots* ont été l'objet de nombreuses études de la part de Kirmisson.

Dès 1889, il partait de l'idée de Phelps qui consistait à exécuter une réduction manuelle du pied bot varus-équin congénital après avoir sectionné à ciel ouvert les ligaments et aponévroses du bord interne du pied. Kirmisson alla plus loin. Il conseilla d'ouvrir la médio-tarsienne, d'aller jusqu'au ligament en Y, clé de l'articulation, et de le sectionner. Ainsi modifiée, l'opération connue sous le nom de Phelps-Kirmisson connut une grande vogue qui n'est pas épuisée. Et si je vous ai montré qu'on peut la compléter par des artifices opératoires, il n'en persiste pas moins qu'elle conserve toute sa valeur.

Pour combattre le *pied plat valgus invétéré*, il préconisa et défendit l'opération d'Ogston, ou résection de la tête astragalienne. Il complétait l'intervention par un enchevillement à l'ivoire, rapprochant le moignon astragalien du scaphoïde. C'était un acheminement vers la résection trapézoïdale plantaire interne, que nous avons adoptée aujourd'hui.

En matière de *pied bot paralytique*, Kirmisson fut un défenseur convaincu de l'arthrodèse, imaginée par Albert (de Vienne). L'arthrodèse que préconisait Kirmissson était tibio-tarsienne. Il y a donc lieu de s'étonner des beaux succès qu'il relate, puisque nous admettons aujourd'hui qu'il faut faire l'arthrodèse des deux autres jointures, en pareil cas, mais respecter la tibio-tarsienne.

Céci s'explique probablement par le fait que Kirmisson complétait son avivement osseux par un embrochement de la région avec une cheville d'ivoire. Il intéressait ainsi plus ou moins la médio-tarsienne et la sous-astragalienne, et y déterminait des réactions qui aboutissaient à l'enraidissement de ces deux jointures. Et comme il apparaît fort probable que ses interventions sur la tibio-tarsienne laissaient persister dans cette jointure une légère mobilité, nous nous expliquons l'enthousiasme avec lequel il a défendu ce qu'il appelait simplement l'*arthrodèse*, sans préciser davantage les articulations physiologiquement ou anatomiquement modifiées par son acte opératoire.

Tout ceci, ce sont les souvenirs que j'ai retrouvés, que je rapporte sans précision bibliographique, sans absolue exactitude. Et pourtant, ils nous ont semblé, à Grisel comme à moi, donner une idée assez exacte de ce qu'ont été les préoccupations scientifiques dominantes de Kirmisson.

***

Lorsqu'en 1891 Kirmisson fit aux Enfants-Assistés sa première leçon, il la consacra à l'étude de ce qu'on devait entendre à cette époque par le mot *orthopédie*. Il rappela que les orthopédistes d'hier étaient des gens qui, à part les ténotomies, n'exécutaient aucun acte de chirurgie sanglante, et se contentaient de manœuvres externes, fixées dans leur action par des appareillages de plâtre ou de cuir.

Il montra que la révolution de la chirurgie aseptique devait faire abandonner une si étroite spécialisation, et qu'il ne pouvait plus concevoir l'orthopédie que comme une branche spécialisée de la chirurgie en général, la *chirurgie orthopédique*.

Quelques années plus tard, le mot même d'orthopédie disparaissait du titre de son livre fondamental, qu'il appelait *Chirurgie de l'appareil locomoteur*.

Cette idée, messieurs, c'est celle que vous m'avez entendue défendre souvent ; je l'ai longuement développée dans ma leçon inuagurale, le jour où je fus appelé à occuper la chaire dont Kirmisson avait été le premier titulaire.

L'orthopédie est un mot qui doit disparaître, comme a disparu la dénomination de *barbiers*, qui lontgemps fut celle des chirurgiens.

Le traitement des affections de l'appareil locomoteur comporte tantôt des manœuvres externes, tantôt des interventions sanglantes, et, suivant le cas, l'importance de l'appareillage ultérieur est variable.

Mais il ne saurait y avoir de barrière entre les manœuvres chirurgicales et les actes de chirurgie sanglante. Est-ce faire acte d'orthopédiste, que réduire une luxation de l'épaule par manœuvres externes? L'absurdité d'une telle proposition saute aux yeux.

Toutes ces considérations, Kirmisson les avait

senties, et s'il ne les avait point formellement exposées, du moins il y tendait.

Il assista à l'épanouissement de la chirurgie aseptique ; il s'efforça de réaliser l'unité dans les actes chirurgicaux nécessaires au traitement des maladies de l'appareil locomoteur. A ce point de vue, il fut un précurseur, et vous savez avec quelle conviction je défends aujourd'hui ces idées, dans l'intérêt même des petits malades confiés à mes soins.

***

Messieurs, Kirmisson reste une grande figure chirurgicale. Successeur des Guersant, des Saint-Germain, il a montré que la chirurgie moderne devait absorber progressivement ce qu'autrefois on appelait l'orthopédie.

Aujourd'hui c'est chose faite. Mais il fut un bon ouvrier de la première heure. Ce fut un homme probe, consciencieux, travailleur. Il a largement contribué au progrès de la Chirurgie infantile, et son œuvre n'est pas près d'être oubliée.

C'est avec un profond respect, avec une immense admiration pour l'œuvre qu'il a accomplie, que je salue aujourd'hui avec vous le maître qui vient de disparaître.

FLUXIONS LEUCOPATHIQUES ET SENSIBILISATION DANS L'ARTHRITISME

PAR

Émile FEUILLIÉ

Médecin des hôpitaux de Paris.

D'après Charles Bouchard, l'arthritisme est un tempérament morbide pouvant donner naissance à des manifestations très nombreuses et d'aspects fort dissemblables, mais que l'observation clinique permet de classer en un même chapitre étiologique.

Une particularité très commune de l'arthritisme réside dans la production de fluxions en des organes variés. C'est à cette seule propriété « fluxionnante » que se bornera la présente étude.

Diverses inflammations localisées peuvent être attribuées à une infection favorisée par la diathèse d'auto-infection de MM. Gilbert et Lereboullet : mais j'aurai uniquement en vue des fluxions n'ayant comme *primum movens* aucune intervention microbienne *in situ*.

L'expérimentation sur plus d'un millier d'animaux m'a permis de préciser et d'étendre les notions que j'avais déjà établies il y a vingt ans et que j'ai développées deux ans plus tard dans ma thèse. Je vais résumer tout d'abord très brièvement certaines de mes conclusions que je crois pouvoir utiliser pour l'étude de l'arthritisme.

J'ai reconnu au leucocyte une activité propre lui permettant de réagir pour son compte personnel, avec une variété de manifestations d'autant plus grande qu'il possède la mobilité (4).

La présence d'un toxique dans la circulation peut produire des flux leucocytaires dans des points très variés, uniquement par acte leucocytaire, sans qu'il y ait eu la moindre cause d'appel local, aucune lésion de l'élément noble.

S'il existe un canal excréteur, les leucocytes peuvent s'y engager : c'est ce que j'appelle une *leucexose*, un catarrhe *leucopathique*.

En même temps que le catarrhe que l'on constate, il s'est fait une infiltration de l'organe persistant plus ou moins longtemps sous forme de nappes leucocytaires, de nodules, de papules.

Ces infiltrations leucopathiques s'organisent fréquemment en tissu scléreux : scléroses aiguës et scléroses lentes (1). Mais aussi elles peuvent subir localement des dégénérescences variées : 1° dégénérescence graisseuse (lipomes, pustules) ; 2° dégénérescence protéo-lipoïdique ; on constate la présence d'une multitude de masses sphériques ressemblant à des globules de graisse mais donnant la croix de polarisation : on les voit augmenter de volume. Cette dégénérescence hydrophile produit au point considéré une force énergique d'attraction d'eau salée (œdème pouvant dilacérer des tissus résistants, vésicules, bulles) ; 3° dégénérescence urique.

Pendant la période de catarrhes et d'infiltrations, l'examen du sang permet de constater les effets nocifs du poison circulant sur les globules rouges et sur les globules blancs : on trouve ma formule leucopathique plus ou moins accentuée.

En pathologie, les intoxications pouvant produire des flux leucopathiques sont très variées ; elles peuvent être d'origine exogène ou endogène ; il peut s'agir aussi de toxi-infections diverses aiguës ou chroniques.

A ces causes si nombreuses j'en ai ajouté deux autres : 1° le choc ; 2° les troubles endocriniens.

J'ai indiqué en effet que le choc expérimental produit avec une extrême facilité des catarrhes et des infiltrations leucopathiques, soit par choc anaphylactique, soit par choc peptonique.

Il en est de même, sans aucune injection, à la suite de thyro-parathyroïdectomie.

Les leucocytes renfermant des albumoses, j'ai considéré que la leucolyse (due à une infection, à

une intoxication, à la fatigue, ou au froid) est assimilable, en partie, à une injection intraveineuse de peptones et qu'elle peut produire des chocs.

J'ai insisté aussi sur ce fait que la leucolyse peut être non seulement déchaînante, mais encore sensibilisante (chocs ou paroxysmes leucopathiques ; auto-sensibilisation leucopathique). Il en est ainsi par exemple pour des accidents survenant au cours de la rœntgenthérapie, de la curiethérapie et de l'héliothérapie, ou bien à la suite de fatigue et de refroidissement (2).

Toutes ces considérations me paraissent avoir une grande importance pour l'étude des diathésiques, des malades de la nutrition, que l'on considère de plus en plus comme des sensibilisés. Des chocs successifs multiples plus ou moins silencieux peuvent se produire facilement chez de tels sujets et provoquer des catarrhes, des infiltrations leucopathiques et des scléroses sous l'influence de causes minimes telles que la fatigue, le froid ou des intoxications légères. Une épine irritative, quand il y en a, orientera les fluxions de préférence vers sa localisation.

Ces malades sont surtout des leucopathes hypersensibles. Les modifications de leur leucopathie et de leur dyscrasie peuvent être appréciées (en plus des recherches déjà connues) par des évaluations successives de leur formule leucopathique, de leur résistance leucocytaire et du taux dans le plasma des albumoses et des savons alcalins.

Les fluxions articulaires localement aseptiques s'observent rarement chez le chien en expérience : j'en ai cependant provoqué de certaines par injections intraveineuses de toxiques, et à la suite de chocs légers. L'os participe au processus pathologique (5). Chez l'animal jeune, le rachitisme apparaît rapidement. Chez l'animal adulte, l'infiltration leucocytaire de la moelle osseuse réalise ce que les classiques appellent une reviviscence embryonnaire : la moelle des ostéites est identique à la moelle dite hématopoiétique.

En faisant l'autopsie complète des animaux, on trouve des infiltrations du même genre dans le rein, le tube digestif, le poumon, les voies biliaires, les vaisseaux, les nerfs, les gaines méningées radiculaires. Je m'explique ainsi certaines concomitances, alternances, et métastases pathologiques. Une épine irritative peut orienter les flux.

Cette notion de fluxions, d'infiltrations et de scléroses leucopathiques, sans intervention locale de microbes, permet de comprendre la parenté d'affections très dissemblables. Les poussées aiguës de certains rhumatismes chroniques étant particulièrement fréquentes, il y a là une raison de plus de conserver le nom d'arthritisme à l'étude d'ensemble des affections présentant cette parenté clinique.



Les fluxions aseptiques en des points divers peuvent être surtout congestives, ou bien elles s'accompagnent d'une infiltration lymphocytaire plus ou moins intense. La goutte donne lieu à toutes les variétés, depuis la légère fluxion passagère jusqu'au tophus.

Les exceptions à la règle classique de précipitation sont si nombreuses que je me suis demandé si la question ne pouvait pas être reprise à un point de vue tout différent. Les fluxions provoquent des infiltrations ou des nodules de leucocytes qui peuvent former du tissu scléreux ou dégénérer *localement* en graisse, en acide urique, en cholestérine, et en acide oxalique. Voyons les arguments en faveur de cette conception.

Acide urique. — Les relations des travaux de MM. Chauffard et Grigaut, de MM. Bezançon, M.-P. Weil et Guillaumin, ainsi que de nombreuses études à l'étranger établissent le non-parallélisme de l'hyperuricémie et des manifestations goutteuses. Il peut y avoir hypo-uricémie au cours de la crise et en dehors d'elle. Par un heureux hasard j'ai pris du sang à un goutteux bien portant depuis quinze jours et qui sans cause appréciable faisait six heures après une crise suraiguë ; Grigaut m'a donné des chiffres normaux d'acide urique et d'acide oxalique. Au contraire, de grosses uricémies ne s'accompagnent d'aucune manifestation goutteuse. Il y a des gouttes franches sans dépôts tophacés. Avec M. Achard, nous avons montré dans un tophus la présence de cristaux uratiques dans l'intérieur de *noyaux* cellulaires (3). Le même tophus renfermait de nombreuses sphères de graisse dans le protoplasma de cellules lympho-conjonctives. Peut-être y aurait-il lieu de tenir compte davantage, en plus des nodules leucocytaires, de la nécrose locale préalable d'Ebstein.

Dans des cures hydro-minérales, l'évolution de l'uricémie a donné des résultats contradictoires (Grigaut, Bricout et Schneider ; Manceau ; Rouzeaud ; Desgrez, Rathery et Lescœur ; Ardoin). Il me semble du plus haut intérêt de multiplier ces dosages.

Cholestérine. — Il y a quatre ans, j'ai indiqué que dans des liquides d'hydrocèle j'avais trouvé d'abondants cristaux de cholestérine (2) ; il ne pouvait s'agir que de dégénérescence locale. On a relaté depuis ce temps des cas analogues de pleurésies à cholestérine. *In vitro*, j'ai pu, par au-

tolyse aseptique, augmenter largement le taux de la cholestérine d'épanchements péritonéaux riches en leucocytes.

La cholestérine est produite non seulement par les surrénales et les corps jaunes, mais aussi par la rate et le poumon (Abelous et Soula). Grigaut provoque la formation de cholestérine par la contraction musculaire : la cholestérinogenèse est pour lui une fonction générale de la cellule vivante.

L'hypercholestérinémie peut dépendre d'un excès de production, d'un défaut de destruction ou d'une rétention. Mais, au sujet de la lithiase biliaire, Grigaut a soutenu personnellement que, malgré l'hypercholestérinémie, il y a d'ordinaire diminution du taux de la cholestérine dans la bile des fistules chirurgicales ; Chiray a fait la même constatation par tubage du duodénum.

Dans mes flux aseptiques, de même que dans les cas d'infection, la boue biliaire renferme de nombreux leucocytes qui peuvent subir la dégénérescence cholestérinique dans le lieu de stagnation vésiculaire.

Rien ne démontre non plus une relation de cause à effet entre l'hypercholestérinémie, l'athérome et le xanthome. Les coupes histologiques montrent un fait : le reste est interprétation.

Acide oxalique. — Dans l'organisme, l'acide oxalique n'est pas un dérivé des graisses : les acides gras subissent en effet la β-oxydation, et la glycérine produit non pas de l'acide oxalique, mais de la dioxyacétone. La source la mieux connue est le glucose et les hydrates de carbone.

L'acide urique pourrait donner de l'acide oxalique avec l'allantoïne comme produit intermédiaire : le fait est peu probable dans l'organisme. Mais la transformation est admise avec les transitions alloxane, acide parabanique et acide oxalurique.

Je me suis intéressé surtout à la production d'acide oxalique par désintégration des substances albuminoïdes ; la tyrosine donne en effet de l'acide oxalique par désamination et décarboxylation. L'acide oxalique trouve donc ici, en plus de l'acide urique, une seconde source d'éléments de formation locale par dégénérescence de cellules du tophus.

J'ai mis à l'étuve du sang ensemencé avec une culture de matières fécales : le taux de l'acide oxalique passe facilement du simple au double malgré la possibilité de sa désintégration en un tel milieu.

Chez deux malades atteints de cancer de l'estomac j'ai trouvé que la quantité de cristaux d'oxalate de calcium augmentait considérablement dans les matières fécales quand les hémorragies étaient plus franches. En dehors du cancer, il y a donc lieu de rechercher si une hémorragie intestinale est la cause et non l'effet de la présence de ces cristaux ; il doit falloir une volumineuse lithiase pour faire saigner l'intestin. (On a d'ailleurs expliqué par d'autres processus la formation locale d'acide oxalique.)

Dans l'urine, l'acide oxalique peut dériver aussi de la désintégration aseptique de flux leucocytaires, de protéines ou d'hématuries.

En cas d'infection, le colibacille peut donner aux dépens des albumoses de la tyrosine productrice d'acide oxalique. Il y aurait lieu de chercher si la formation d'acide oxalique est favorisée dans l'urine par la présence d'un alcali, sodium, potassium ou ammoniaque, comme dans la fermentation oxalique par *Penicillium* ou *Aspergillus* (acide oxalique de neutralisation, d'après Wehmer, Benecke, Molliard).

Depuis longtemps j'avais été frappé par la coïncidence d'abondants sédiments oxaliques urinaires et de légères glycosuries passagères. Ce glucose ne pourrait-il pas, en présence de colibacille, contribuer à une formation locale d'acide oxalique? On sait déjà qu'il peut produire les acides carbonique, acétique et formique. Clarence W. Lieb vient de le démontrer pour l'acide oxalique.

Pour toutes ces raisons, il y a lieu de se demander si une oxalémie donnée est bien la cause de la précipitation d'oxalate de calcium dans l'urine et dans l'intestin, ou au contraire si elle ne provient pas d'une résorption concomitante d'oxalate alcalin formé dans l'urine et surtout dans l'intestin, quand la précipitation calcique locale a été incomplète.

***

L'ensemble de ces considérations vient à l'appui de ma théorie de la pathogénie locale de certaines précipitations de l'arthritisme. Nous en retiendrons en particulier que la désintégration d'un amas leucocytaire peut donner (avec ses ferments) les principaux constituants d'un tophus : acide urique, cholestérine, acide oxalique, acide carbonique, acide phosphorique. Secondairement, la dégénérescence locale peut fixer des éléments du sang circulant (le calcium par exemple), quel que soit leur taux dans le plasma. Le *primum movens* est local (tophus, athérome).

Les précipitations calculeuses par insuffisance locale de solubilité sont un phénomène à part.

Cette théorie n'a rien d'exclusif, puisque parfois je n'ai fait que soumettre des hypothèses et

poser un problème : mais la notion de flux leucopathiques aseptiques, qui est à la base, me semble incontestable. On comprend mieux ainsi la pareuté, à l'origine, des fluxions goutteuses et rhumatismales ; ce qui diffère surtout, c'est l'évolution locale ultérieure : on a noté toutes les transitions.

***

La formule leucopathique sanguine, avec possibilité de syndrome neuro-leucopathique, se trouve couramment dans l'arthritisme : c'est elle qui explique, au moins en partie, la diminution de l'autophylaxie (favorisant les infections) et l'hypersensibilité.

Il est une maladie chronique, héréditaire ou acquise qui peut réaliser un syndrome identique avec cytologie et chimie sanguines comparables : c'est la syphilis.

J'ai distingué dans cette affection deux ordres d'accidents : 1° les lésions spécifiques à tréponèmes ; 2° les conséquences à allure banale de la diathèse des syphilitiques (leucopathie et dyscrasie) qu'il est impossible parfois de distinguer de l'arthritisme.

J'ai de très nombreuses observations de syphilis certaine, héréditaire ou acquise, avec rhumatisme chronique, goutte absolument typique, syndrome oxalémique, eczéma, furonculose, asthme, catarrhes du poumon ou du rhino-pharynx, bactériurie, cholécystite. Toutes ces manifestations peuvent s'atténuer rapidement et disparaître uniquement par le traitement spécifique. Je connais des familles étiquetées arthritiques qui sont en réalité des familles de syphilitiques.

Je crois à l'arthritisme héréditaire ou acquis : la médecine vétérinaire en fournit aussi maints exemples. Mais, tout en s'appliquant à éviter le reproche « de voir de la syphilis partout », je crois qu'il est indispensable, dans tous les cas, de se poser la question et de préciser le diagnostic de syphilis à forme d'arthritisme en combinant un examen clinique approfondi avec un séro-diagnostic sensible.

Bibliographie.

1. E. Feuillié, Scléros esaiguës et scléroses lentes (*Bulletin de la Société médicale des hôpitaux*, séance du 19 juin 1925).
2. E. Feuillié, Leucopathies et sensibilisation (*Congrès de dermatologie de Strasbourg*, juillet 1923).
3. Ch. Achard et E. Feuillié, Sur la topographie des concrétions uratiques chez un goutteux (*Comptes rendus de la Société de biologie*, séance du 7 février 1925).
4. E. Feuillié, Leucopathies-métastases. Thèse Paris, 1909.
5. E. Feuillié, Ostéopathies et moelle osseuse (*Comptes rendus de la Société de biologie*, séance du 19 janvier 1924, p. 62 et 64).

INSULINE, PHYTOCHININE ET FACTEUR A DE FUNCK (1)

PAR

le Pr. CONDORELLI

Au mois d'octobre 1924, je fis la communication au XXIXe Congrès de médecine à Milan du résultat de mes recherches à l'égard des « phytochinines ». Dès 1925 déjà, j'avais entrepris des études sur l'existence dans le monde végétal de substances *insulino-simili*.

Je parvins, pourtant, à la conclusion que ces substances dont l'action puisse être comparée à celle de l'insuline n'étaient pas clairement démontrées dans le monde végétal.

L'insuline joue sur l'organisme où elle est introduite un rôle complexe : pour identifier une substance à l'insuline il n'est, sans doute, pas suffisant de lui reconnaître une action hypoglycémiante plus ou moins marquée, mais il est nécessaire de démontrer, sinon l'identité chimique (chose qui n'est pas encore possible aujourd'hui), une identité d'action biologique (chose qui n'a pas été faite pour les « glycochinines » dites de Collip).

Mes études, au contraire, me portèrent à la découverte et à l'isolement des feuilles de certaines graminacées, d'une substance à laquelle je donnais le nom de « phytochinine », dont l'action sur le métabolisme des hydrocarbonés s'est révélée très intéressante.

Je mettais en relief les aspects plus remarquables de l'action de ces « phytochinines » dans les mémoires qui suivirent la communication (2).

Action biologique. — La « phytochinine » est complètement atoxique. On peut en injecter 20 centimètres cubes sous la peau, sans qu'elle présente le moindre inconvénient ; le traitement répété longuement se démontre tout à fait innocent. Si on injecte au lapin normal la dose de 2 centimètres cubes, elle n'enduit qu'une légère et pas constante diminution du taux glycémique. Cette diminution est d'habitude plus remarquable lorsque la glycémie initiale est assez élevée. On n'a jamais observé une hypoglycémie produite au lapin par la phytochinine. Cette substance a une action inconstante sur le phosphore inorganique du sang.

La phytochinine ne démontre aucune action singulière sur l'hyperglycémie due à l'adrénaline ou à la piqûre du quatrième ventricule et réduit

(1) Institut de clinique médicale de l'Université royale de Naples. Directeur : professeur G. Zagari.

(2) *Riforma medica*, 1925 ; *Atti della R. Accademia medico-chirurgica di Napoli*, 1925 ; *Annali di Clinica terapeutica*, 1926.

sensiblement l'hyperglycémie due à l'injection sous-cutanée ou endoveineuse de glucose.

Vis-à-vis de ces résultats, qui se rapportent à l'organisme normal, voici ce que l'on peut observer dans le camp pathologique.

En injectant la « phytochinine » à la dose de 2 centimètres cubes à un chien privé du pancréas, on obtient une chute soudaine du taux glycémique. L'influence sur la glycémie est très évidente déjà après deux heures et touche son acmé à la cinquième ou sixième heure. On lui doit aussi la diminution de la cétonurie et une élévation du poids du corps. Un chien traité par la phytochinine fut sacrifié le soixante-deuxième jour suivant l'ectomie pancréatique ; ses conditions étaient passables, malgré la lientérie causée par l'absence de la secrétion externe du pancréas.

Chez l'homme normal, la « phytochinine » injectée à la dose de 2 centimètres cubes provoque une faible, incertaine réduction du taux glycémique, jamais une hypoglycémie véritable.

Cette diminution du taux glycémique est plus considérable lorsque la glycémie initiale est assez haute. L'injection de doses plus fortes n'a pas comme conséquence d'intensifier l'effet. Le contenu en phosphore inorganique du sang ne subit aucune modification. La phytochinine développe une action énergique et complexe sur l'homme malade de diabète sucré.

a. **Sur l'hyperglycémie.** — L'injection de 2 centimètres cubes de phytochinine chez le diabétique apporte, déjà au cours de deux heures, une chute remarquable de la teneur du sucre libre qui s'accompagne, presque toujours, d'une augmentation du sucre combiné. Le maximum de l'action hypoglycémiante se trouve entre la quatrième et sixième heure, et se prolonge quelquefois pendant même douze à vingt-quatre heures. La réduction de la teneur en sucre libre est très importante (presque 0gr,75 p. 100) et bien plus marquée si l'hyperglycémie est élevée.

On observe au cours du diabète, traité avec injections répétées de phytochinine, à mesure que l'hyperglycémie tombe, un affaiblissement de l'effet sur la glycémie à chaque nouvelle injection. Cela n'est pas dû à l'habitude du remède ; dans les formes légères, où le seul régime limitant les hydrocarbonés suffit à repousser la glycémie à sa valeur presque normale, la phytochinine n'apporte qu'une très petite diminution du taux glycémique. Chez les diabétiques qui suivent une cure de phytochinine, la glycémie reprend à la fin d'un certain temps sa valeur presque normale, ou à peine supérireure (1,20-1,30 p. 100), et il ne faut pas s'attendre que des doses plus fortes soient capables d'amener une plus considérable diminution du taux glycémique.

b. **Sur la glycosurie dans le diabète sucré.** — La phytochinine a une action très rapide. La baisse de la glycosurie avec la réduction de volume des urines se manifeste déjà le premier jour du traitement. En général, la glycosurie suit les mêmes variations que la glycémie.

Pendant la première semaine, et, parfois, les tout premiers jours, le diabétique est complètement aglycosurique.

c. **Sur la cétonurie et cétonémie.** — La cétonurie cède subitement. On dirait que la fraction acétone + acide acétacétique soit la plus sensible ; c'est aussi l'acide β-oxybutyrique qui est amoindri. Cétonurie et cétonémie reviennent bientôt à leur valeur normale. On remarque des variations individuelles pour la réaction dans les cas où la cétonémie cède plus promptement que la glycosurie.

d. **Sur le bilan de l'azote.** — Il subit profondément l'influence du traitement de la phytochinine, si le sujet est diabétique. On voit rapidement devenir positif un bilan qui était négatif. Quelques cas donnent, dès le premier jour, une diminution brusque de l'élimination de l'azote, qu'il faut peut-être raccorder à la réduction de la diurèse. La phytochinine détermine de suite un changement très appréciable du cadre azotémique, qui est caractérisé par la chute de l'azote non protéidique, due surtout à la descente très marquée de l'azote urique.

e. **Métabolisme du phosphore.** — Avec la diminution de l'élimination urinaire de l'azote se réduit aussi celle du phosphore inorganique chez les diabétiques traités par la phytochinine. Le sang montre souvent une diminution remarquable du phosphore inorganique qui s'établit rapidement (en vingt-quatre heures), à la suite de l'injection de phytochinine. Pourtant il n'existe aucun rapport quantitatif entre la diminution du phosphore et la chute de la glycémie.

f. **La lipémie se réduit** (surtout les phosphatides).

g. Le poids du corps s'élève sensiblement.

h. La tolérance pour les hydrocarbonés s'augmente soudainement.

i. Une condition d'extrême importance est le fait que cette amélioration de la tolérance des hydrocarbonés dure un temps plus ou moins long après l'interruption de la cure phytochininique, ce qui est en complète opposition avec ce qui ce produit dans le diabète sucré traité par l'insuline. D'ailleurs il est connu qu'en arrêtant

une cure d'insuline, il se produit chez les diabétiques une réapparition de l'hyperglycémie et de la cétonémie ; parfois même un rehaussement.

En rapport à l'action de la phytochinine dans les complications du diabète sucré, il m'a été possible de faire les observations suivantes :

1° Les névralgies disparaissent promptement ;

2° Action favorable sur les neurites (sciatique) ;

3° Nous avons constaté un bénéfice sur le processus néphritique d'une diabétique traitée par la phytochinine ;

4° Aucune influence apppréciable sur la rétinite diabétique. Il n'y a pas de contre-indications pour l'emploi thérapeutique de la phytochinine (néphrite, cardiopathies, tuberculose pulmonaire).

Les phénomènes d'intolérance locale ou générale ont toujours manqué. Les cas légers démontrent tous une importante et durable élévation de la tolérance pour les hydrocarbonés. Dans les cas d'une gravité moyenne, on voit disparaître rapidement la glycosurie et la cétonurie et augmenter passablement la tolérance envers les hydrocarbonés.

Les cas graves peuvent obtenir une chute soudaine de la cétonurie et de la glycosurie, qui presque toujours disparaît.

Je n'ai pas hésité à rapprocher le mécanisme d'action de la phytochinine de celui des *vitamines*.

En effet, je disais (*Rif. med.*, 1925) : « L'action de la phytochinine dans le diabète sucré est analogue à celle que déploient les vitamines dans les maladies de carence. Les vitamines, introduites en doses abondantes dans un organisme normal, ne démontrent aucun effet ; tandis que les doses infinitésimales peuvent éveiller des modifications importantes dans l'organisme atteint par une maladie de carence.

« Il est évident que la phytochinine est une substance capable d'exercer des modifications particulières sur le chimisme de l'animal diabétique ; et ces modifications, une fois produites, peuvent résister pendant un certain temps. »

Cela a donc été pour moi une bien grande satisfaction de lire l'intéressante leçon du professeur Funk qui vient de paraître dans le *Paris médical* (n° 17, page 389, 1927).

Sans la moindre peine on reconnaît identiques l'action du facteur A du professeur Funk et celle de la phytochinine, que j'ai isolée.

L'absence totale d'une influence hypoglycémiante tant pour les animaux que pour l'homme normaux et l'action modératrice énergique dans les hyperglycémies diabétiques sont les caractéristiques principales et communes à ces substances.

La ressemblance qui s'étend jusqu'aux protocoles des expériences est des plus surprenante.

Le professeur Funk, en soutenant que le facteur A existe dans beaucoup de nos aliments journaliers et qu'il peut s'identifier aux vitamines, vient de donner la meilleure confirmation à ce que j'avais admis pour la phytochinine.

Je suis certain que l'étude de cette intéressante question trouvera une source de fraîche vivacité et d'incitation dans la parole du professeur Funk, pour aboutir à une affirmation de la valeur thérapeutique de la phytochinine ou facteur A de Funk.

CHOLESTÉRINE, VITAMINES ET RAYONS ULTRA-VIOLETS (1)

PAR

les Drs E. et H. BIANCANI

Nous avons exposé, il y a deux ans, dans la *Revue d'actinologie* (1re année, n° 2, octobre-décembre 1925, p. 67) l'état de la question de l'irradiation des aliments et particulièrement de la cholestérine. Or les travaux effectués depuis sur le rachitisme ont mis en évidence de manière encore plus précise le rôle de ce corps qui avait déjà en biologie des propriétés physico-chimiques remarquables et en acquiert ainsi de nouvelles et d'inattendues.

La cholestérine ne serait pas seulement un constituant cellulaire, l'un des principaux composants de la membrane, dont elle contribue à régler la perméabilité aux diverses substances et particulièrement à l'eau, un corps qui intervient dans les processus d'intoxication et d'hémolyse ; elle jouerait aussi un rôle important dans les phénomènes de croissance.

Le pouvoir d'absorption de la cholestérine par un tissu serait un témoin de l'accroissement cellulaire. Roffo, ayant étudié l'absorption de cette substance par des tissus cultivés *in vitro*, a constaté que cette absorption était particulièrement active de la part des tissus embryonnaires normaux et de fragments de tumeurs cancéreuses.

Quel est le rôle de cette cholestérine et de quelle manière peut-elle intervenir dans les processus de croissance? Les recherches entreprises, d'une part sur les vitamines A et D, et, d'autre part, sur les aliments activés par les rayons ultra-vio-

(1) Depuis que cet article a été livré à l'impression, est paru sur la même question dans la *Presse médicale* (30 novembre 1927) un article du Dr Mouzon.

lets, projettent quelque lumière sur cet important problème.

I. L'huile de foie de morue et les vitamines A et D. — Rappelons quelques notions indispensables à la compréhension de la question qui nous occupe. L'huile de foie de morue doit ses propriétés à l'existence de deux vitamines solubles dans les graisses : la vitamine antixérophtalmique ou vitamine A et la vitamine antirachitique ou vitamine D.

La vitamine A fut découverte simultanément par Osborne, Mendel et Mc Collum. Si nous soumettons de jeunes rats à un régime privé de vitamine A, ces animaux, au bout de plusieurs semaines, cessent de croître, et leur poids, après être resté pendant quelque temps stationnaire, se met à baisser. On voit parallèlement se développer une maladie des yeux que l'on a désignée sous le nom de xérophtalmie et qui peut aboutir à la cécité. On observe souvent aussi des infections des voies respiratoires. Les mêmes phénomènes peuvent se produire chez des enfants nourris exclusivement avec du lait écrémé. Mais ces troubles, s'ils ne sont pas trop marqués, peuvent disparaître rapidement, grâce à l'administration de substances riches en vitamine A et particulièrement d'huile de foie de morue.

La vitamine D fut différenciée plus tard de la vitamine A par Mc Collum et ses collaborateurs. Des rats, soumis à un régime privé de cette vitamine, deviennent d'une sensibilité exagérée au contact, présentent une démarche mal assurée ; sur leurs côtes, se développe un chapelet rachitique, les membres s'incurvent légèrement, la poitrine prend la forme en carène. Si l'on étudie la structure des os, on y constate la présence, entre la diaphyse et l'épiphyse, d'une zone cartilagineuse large et molle, la métaphyse, au niveau de laquelle la calcification et l'ossification font défaut.

L'absence de vitamine D provoque en effet une profonde perturbation du rapport entre le calcium et le phosphore. Or Park, Powers et Guy, Kramer, Casparis et Howland ont observé que l'huile de foie de morue, comme les rayons ultra-violets, agit sur la concentration du sérum en calcium et en phosphore inorganiques. Aussi, grâce à l'épreuve du « Line test » (Mc Collum), ou mieux des radiographies, on peut suivre l'action calcifiante et constater la présence de dépôts calcaires dans l'épiphyse, parfois quelques jours seulement après la première ingestion d'huile de foie de morue.

Les vitamines A et D sont assez répandues dans la nature. Citons, parmi les produits d'origine animale qui en contiennent, le jaune d'œuf, les organes glandulaires, le lait (la teneur de ces substances en vitamines étant sous la dépendance de la nourriture des animaux). Mais elles sont surtout abondantes dans les différentes huiles de poisson. On les rencontre aussi dans le règne végétal, dans tous les légumes et principalement ceux qui contiennent de la chlorophylle, dans les embryons des grains de blé, dans le maïs jaune. Elles font défaut dans les huiles végétales.

Les vitamines A et D se rencontrent le plus souvent dans les mêmes substances, mais elles peuvent parfois exister séparément ; c'est ainsi que la vitamine A est seule présente dans les épinards.

II. Les aliments irradiés et leur action sur la croissance. — L'huile de foie de morue et les substances similaires dont nous venons d'énumérer quelques exemples, qui sont toutes riches en vitamines A et D, sont-elles seules capables d'arrêter et de faire rétrocéder les troubles de la croissance et de l'ossification?

En 1922, Hume, Goldblatt et Soames, de l'Institut Lister, ayant soumis des rats à un régime rachitigène, puis les ayant exposés aux radiations ultra-violettes, avaient constaté que ces animaux demeuraient en bonne santé. Et une série d'expériences entreprises sur le même sujet dans tous les pays confirmaient ce fait et montraient l'efficacité des rayons ultra-violets.

Or, tandis que ces expériences se poursuivaient, Goldblatt et Soames constataient que des rats dont ils avaient inhibé la croissance par une nourriture dépourvue de vitamine A et de vitamine D retrouvaient une croissance normale lorsqu'on ajoutait à leur régime du foie ou du muscle de rats irradiés. Le foie et le muscle d'animaux non irradiés étaient dépourvus de ce pouvoir. Presque à la même époque, Steenbock et Daniels observaient que des rats soumis à un régime rachitigène et non irradiés ne devenaient pas rachitiques si on les plaçait dans la même cage que des rats irradiés. Comment expliquer ces phénomènes?

Devait-on faire intervenir l'action d'un rayonnement secondaire émis soit par le corps des animaux irradiés, soit par le grillage ou la sciure de bois, eux-mêmes soumis aux irradiations? Ou fallait-il admettre que l'air respiré par les animaux témoins avait acquis sous l'effet de l'irradiation des propriétés nouvelles? Steenbock et Daniels pensèrent à l'action indirecte des excreta que les animaux irradiés laissaient dans les cages. Et, mis en éveil, ils se demandèrent si les aliments irradiés n'avaient pas le même pouvoir. Ils cons-

tatèrent que non seulement des rats non irradiés soumis à un régime carencé ne devenaient pas rachitiques si on ajoutait à leur régime du foie ou du muscle de rats irradiés, mais qu'il en était de même si on irradiait préalablement les farines qui entraient dans leur alimentation.

Steenbock et Daniels soumirent alors aux rayons ultra-violets toute une série de corps : amidon, blé, avoine, viande, lait, jaunes d'œufs, et reconnurent que ces substances acquéraient des propriétés antirachitiques. De leur côté, Hess et Weinstock constatèrent que le blé jaune étiolé, aussi bien que le blé vert, les feuilles étiolées de laitue, la fleur de blé raffinée, le lait desséché, les légumes, pouvaient être rendus actifs. Tous ces auteurs furent aussitôt frappés par le fait que les huiles et les graisses se prêtaient particulièrement à cette activation : huile de lin, huile de graines de coton, huile d'olive, lard, beurre. Ces faits furent confirmés par une série d'expérimentateurs ; en France, E. Lesné et H. Simon remarquèrent que les huiles de noix et d'arachides irradiées semblaient beaucoup plus actives que les huiles de coton, d'olives et de lin irradiées dans les mêmes conditions. Mais les auteurs américains remarquèrent aussi qu'une huile ancienne et rance ne pouvait plus acquérir, sous l'action des rayons ultra-violets, ces remarquables propriétés, et, d'autre part, que l'huile de foie de morue et aussi l'huile de coprah perdaient leurs propriétés antirachitiques naturelles quand elles étaient irradiées, de même que les autres huiles irradiées une première fois.

En réalité, les travaux récents de Lévy-Solal, Christou et J. Dalsace ont montré qu'on peut réactiver une huile végétale ancienne par une longue exposition aux ultra-violets, tandis qu'une trop longue exposition diminue le pouvoir antirachitique d'une huile fraîche. Ils ont montré également que l'activité d'une huile irradiée se maintenait pendant au moins six mois. Enfin, ils ont constaté que les huiles végétales, à l'inverse de l'huile de foie de morue, avaient une action antirachitique manifeste quand elles étaient administrées par voie intrapéritonéale ou sous-cutanée.

En présence de telles constatations, Steenbock et Daniels d'une part, Hess et Weinstock d'autre part se demandèrent quel était, dans les substances alimentaires irradiées, le substratum chimique de ces propriétés antirachitiques et activantes de la croissance et, reconnaissant dans les huiles et les corps gras des substances dont les unes étaient particulièrement riches en vitamines et dont les autres étaient particulièrement aptes à l'activation, ils entreprirent leur étude. Le problème entra alors dans une phase d'études chimiques.

III. Cholestérine. Aliments irradiés. Vitamines. — L'ébullition d'une huile irradiée avec un alcali concentré détruit complètement les graisses saponifiables ; elle ne touche pas au pouvoir antirachitique. D'autre part, l'irradiation d'une graisse entièrement saponifiable n'a aucune action. Steenbock et Daniels, Hess et Weinstock pensent donc que les éléments actifs sont des lipoïdes de la nature des stérols : la cholestérine ou cholestérol serait la substance active des tissus animaux, et la phytostérine ou phytostérol la substance active des tissus végétaux, et ce dernier corps serait le précurseur des lipoïdes des tissus animaux. La cholestérine serait, d'après Windauss, l'alcool secondaire d'un complexe, le cholestane, formé de quatre noyaux de benzine d'hydrogène, avec une chaîne latérale iso-octylique.

Des solutions de ce corps, dénuées de toute propriété antirachitique et soumises au rayonnement d'une lampe en quartz à vapeurs de mercure, acquièrent cette propriété. Les expériences de Hess, Weinstock et Black, entreprises sur ce sujet, furent confirmées en France par R. Fabre et H. Simonnet. Ces auteurs obtiennent une activation du cholestérol avec des doses d'irradiation inférieures aux doses employées par les auteurs américains. Fabre et Simonnet soumirent au rayonnement ultra-violet d'une lampe George à vapeurs de mercure des solutions à 2 p. 100 de cholestérine pure Byla dans l'éther de pétrole rectifié ; une première solution fut irradiée quinze minutes, une seconde quarante-cinq minutes et une troisième une heure. Ils incorporèrent tout le liquide à de l'huile d'olive lavée à l'alcool et donnèrent 3 gouttes par jour de ces solutions huileuses contenant $1^{mg},5$ de cholestérine à de jeunes rats soumis à un régime rachitigène de Pappenheimer. Ces rats pesaient 30 à 40 grammes et étaient âgés de vingt à trente jours. Les animaux furent sacrifiés le vingt-septième jour et les auteurs observèrent : des lésions typiques de rachitisme chez les rats qui aveient reçu de la cholestérine irradiée une heure ; pas de lésion de rachitisme chez ceux qui avaient reçu la cholestérine irradiée quinze minutes, enfin des résultats douteux chez les animaux qui avaient ingéré de la cholestérine irradiée quarante-cinq minutes.

Comment expliquer ces modifications dans les propriétés biologiques du cholestérol soumis à des irradiations de durée variable ? Hess, Weinstock, Schlutz, Moïse, Pohl, Gœttingen ont constaté que pendant une irradiation d'intensité moyenne, le point d'ébullition et le pouvoir rotatoire du cholestérol ne subissent aucune modification ; que seul son spectre d'absorption change :

le cholestérol activé absorbe les rayons ultra-violets à un degré moindre que ne le fait le cholestérol ordinaire, effet qui est augmenté par des doses croissantes d'irradiation, et les raies du spectre comprises entre 280 et 285 millimicrons seraient celles qui permettraient le mieux de juger des transformations du cholestérol. Mais si l'irradiation se poursuit longtemps, le cholestérol irradié devient moins transparent et cette diminution de la transparence coïncide avec la diminution de son activité. Et si l'irradiation se poursuit pendant vingt-quatre ou quarante-huit heures, la coloration de ce corps change : il devient de plus en plus jaune, cependant que son opacité croît et que son point de fusion s'abaisse.

Poursuivant l'analyse du cholestérol, on découvrit l'importance d'une chaîne non saturée dans le cholestérol actif, la transformation paraissant se produire sur la fraction non saturée de la cholestérine ; enfin les observations de Gyorgy et de Jenke démontrèrent la valeur d'un groupe secondaire d'alcool dans la molécule du stérol en rapport avec l'activation.

Ces faits, concernant le rôle joué par la cholestérine dans les aliments irradiés, furent alors rapprochés des observations de Funk, de Steenbock, de Zuckee, de Pappenheimer et Barnett, et de Drummond, Rosenheim et Comard sur l'importance du cholestérol dans l'huile de foie de morue. Cette huile, en effet, si on la fait bouillir avec de la lessive alcoolique de potasse, fournit des savons de potasse, de la glycérine libre, et un faible résidu, environ 0,5 p. 100, dénommé l'insaponifiable. Or cette fraction insaponifiable qui concentre en elle l'activité artixérophtalmique et antirachitique de l'huile de foie de morue est formée en grande partie de cholestérine. Aussi la vitamine A est-elle encore appelée par C. Funk vitastérine A ou vitastérol antixérophtalmique. Les vitastérines appartiennent au groupe des cholestérines et possèdent une chaîne non saturée, et leur activité dépendrait en partie de ce groupement.

Donc, aussi bien dans les aliments irradiés que dans l'huile de foie de morue, on retrouve le cholestérol intimement lié aux propriétés antirachitiques.

Mais, tout dernièrement, les chimistes se sont demandé si ces propriétés étaient dues au cholestérol lui-même ou à d'autres substances qui lui seraient associées. De nombreuses expériences entreprises par Hess, Weinstock, Sherman leur avaient suggéré l'hypothèse que le cholestérol irradié était un mélange de deux substances dont l'une était active et l'autre inactive. Deux méthodes furent employées pour dissocier ces deux fractions hypothétiques : la cristallisation et la précipitation par la digitonine. Nitzescu et Popoviciu constatèrent qu'après quatre cristallisations le cholestérol irradié perd son pouvoir antirachitique; ce qui reste dans l'alcool surnageant et qu'on obtient en évaporant à siccité guérit le rachitisme des rats.

Mais la plupart des recherches furent entreprises en employant la méthode de précipitation. Benner déjà avait trouvé que le cholestérol activé pouvait être séparé en deux substances dont l'une était précipitée par la digitonine et dont l'autre ne l'était pas.

Hess, Weinstock et Sherman reprirent ce procédé et montrèrent que la fraction du cholestérol non précipitable par une solution alcoolique de digitonine (5 p. 100 seulement) possédait des propriétés antirachitiques puissantes. D'autre part, Dubin et Funk, dans leurs recherches sur l'huile de foie de morue, trouvèrent que l'insaponifiable pouvait être rendu beaucoup plus actif en éliminant le cholestérol par précipitation par la digitonine.

En présence de ces faits, on peut conclure que ce n'est pas le cholestérol qui est l'élément actif, mais bien quelque autre substance qui lui est associée. C'est alors que Windauss et Hess découvrirent dans l'ergot de seigle une substance qu'ils nommèrent ergostérol et qui manifeste les mêmes propriétés biologiques que la fraction du cholestérol non précipitable par la digitonine. Cet ergostérol irradié pendant une demi-heure à un pied de distance d'une lampe à vapeurs de mercure agit sur les os des rats rachitiques à raison de $0^{mg},002$ par jour. L'ergostérol irradié est donc à peu près 500 fois plus puissant que le cholestérol irradié.

Aussi Hess conclut-il en ces termes : « Il est possible que l'ergostérol soit l'impureté essentielle du cholestérol et que l'ergostérol activé soit le facteur antirachitique ou vitamine. Il semble plus probable cependant que d'autres stérols non saturés seront trouvés qui pourront être rendus antirachitiques par les rayons ultra-violets, et que l'ergostérol est un membre de ce groupe. » Nous ne rapporterons pas ici les travaux entrepris par Hess, Cowell, Gyorgy et d'autres auteurs sur l'action des aliments irradiés et principalement du lait sur le rachitisme humain. Cette question importante fera le sujet d'une étude ultérieure.

IV. Énergie solaire et croissance. — Les recherches que nous venons de présenter brièvement ont incité quelques auteurs à édifier une ingénieuse et séduisante synthèse. Les effets de l'in-

gestion d'huile de foie de morue, ceux de l'ingestion d'aliments irradiés, enfin ceux de l'irradiation directe des téguments seraient dus à la même cause : l'énergie lumineuse, et celle-ci agirait sur les mêmes éléments chimiques : les stérols, ou provitamines, pour les transformer en vitamines.

Ces stérols seraient fabriqués par la cellule végétale et, de même que cette cellule, par sa chlorophylle, capte l'énergie solaire pour la synthèse des hydrates de carbone, de même, par ces stérols, elle capterait l'énergie radiante et formerait des vitamines. Les animaux absorberaient ces substances actives qui se condenseraient dans certains organes, le foie en particulier.

Ainsi, les propriétés antixérophtalmique et antirachitique de l'huile de foie de morue seraient dues, pour Knut Wejdling, au mécanisme suivant : au début du printemps, quand le rayonnement solaire redevient plus actif, l'eau de la mer est envahie par un très grand nombre d'organismes végétaux qui constituent le plankton végétal, très riche en huiles grasses. Ce plankton, exposé aux radiations solaires, s'active et il se forme des vitamines. Celles-ci passent d'abord par une multitude d'êtres marins inférieurs, — plankton animal, — puis parviennent aux poissons plus importants, qui se nourrissent des premiers, et se concentrent dans leur foie. De là, les vitamines passent dans le frai et sont utilisées par les jeunes.

L'hypothèse émise par ces auteurs s'appuie sur les faits suivants : l'huile de coprah, préparée dans un laboratoire, avec des amandes retirées sur place des noix de coco, s'est toujours montrée spontanément inactive, contrairement à l'huile de coprah du commerce qui est extraite d'amandes de coco séchées au grand soleil des tropiques. D'autre part, Steenbock et Daniels ont montré que l'huile de foie de morue et l'huile de coprah perdaient leur propriété antirachitique naturelle après irradiation, de la même manière que les autres huiles qu'ils avaient irradiées une première fois.

Mais pour les animaux terrestres il n'est peut-être pas nécessaire de faire intervenir un cycle aussi long, et on peut supposer que le rayonnement solaire est capable d'activer directement les stérols contenus dans les cellules épidermiques ; ainsi se formeraient, au niveau de ces cellules, des vitamines qui passeraient dans le sang et interviendraient utilement au moment de la gestation et de la lactation.

Chick et Roscœ ont montré que le pouvoir antirachitique du lait de vache dépendait principalement du degré d'insolation de l'animal, alors que le pouvoir antixérophtalmique dépendait uniquement du régime. Et cette hypothèse du rôle des rayons ultra-violets sur les cellules tégumentaires peut être également étayée par un certain nombre de faits. D'une part, la peau d'un animal irradié est douée de propriétés antirachitiques. D'autre part, Hess a montré que les radiations voisines de 3 000 A, caractéristiques du spectre d'absorption du cholestérol irradié, radiations particulièrement efficaces pour l'activation des aliments, étaient aussi celles qui étaient douées dans l'irradiation directe de l'animal des propriétés antirachitiques les plus nettes.

Pour comprendre le mécanisme d'action sur les stérols de l'énergie radiante utilisée, on a considéré ces corps comme des réservoirs d'énergie capables d'emmagasiner les rayons ultra-violets et capables aussi de restituer cette énergie à l'organisme auquel on les incorpore. Les recherches de Kugelmass et Mc Quarrie, celles de Manville, de Gates, semblent en effet démontrer que l'huile de foie de morue émet des radiations, et il en serait de même des huiles et des graisses radio-actives.

Tels sont les faits observés et les hypothèses imaginées depuis quelques années sur les propriétés de l'huile de foie de morue et de l'irradiation par les ultra-violets.

Malgré le grand nombre de faits rapportés sur ces questions et la valeur scientifique de certains expérimentateurs, nous croyons qu'il ne faut pas se hâter de transformer des analogies en similitudes, et que pour arriver à une plus précise compréhension des phénomènes observés, il est nécessaire non seulement de rechercher les liens qui les unissent, mais aussi les caractères qui les différencient.

Que les rayons ultra-violets soient capables de transformer un ergostérol en une substance douée des propriétés physiologiques que l'on reconnaît aux vitamines D, le fait semble aujourd'hui certain, mais ceci ne permet aucunement d'affirmer que l'énergie rayonnante intervient toujours dans la formation d'une vitamine et que cette énergie est mystérieusement emmagasinée. On sait par contre que les rayons ultra-violets jouissent d'une action catalytique remarquable. Pourquoi ne pas faire intervenir simplement ici cette action qui leur permettrait de provoquer des transformations photo-chimiques des stérols? Et n'y a-t-il pas lieu d'admettre que d'autres agents catalytiques seraient également susceptibles d'amener semblables transformations (1) ?

(1) BIBLIOGRAPHIE. — On trouvera la bibliographie complète des travaux consacrés à l'irradiation des substances alimentaires et particulièrement des stérols dans l'article de la *Revue d'actinologie* déjà cité et dans les numéros et les pages ci-après de la même revue : 2e année, no 2, p. 139 à 141 et p. 154 ; — no 3, p. 220 et 221 et p. 224 ; — no 4, p. 303 et 320. — 3e année, no 1, p. 102 et 112 ; — no 2, p. 179 et 183 ; — no 3, p. 272 à 275.

ACTUALITÉS MÉDICALES

La vaccinothérapie dans la coqueluche.

Sur 300 cas de coqueluche chez l'enfant, G. BLASI (*Il Policlinico*, 22 août 1927) en a traité 250 par les méthodes habituelles en variant les remèdes employés. Les quintes durèrent toujours au moins huit semaines avec des alternatives d'amélioration et d'aggravation. Les 50 autres (qui comprenaient les cas les plus graves) furent traités uniquement par la vaccination (émulsion de bacille de Bordet-Gengou en solution physiologique fluorurée et phéniquée dosée à 250 millions de germes par centimètre cube) par injections intramusculaires tous les deux jours à la dose de 1 centimètre cube.

L'auteur n'observa aucune réaction fébrile accentuée, aucune réaction locale. Tous les cas ainsi traités guérirent en huit à seize jours après quatre à huit injections. L'âge ne semble pas à l'auteur avoir d'influence sur les résultats obtenus. Dans deux cas de broncho-pneumonie coquelucheuse, il obtint aussi une régression rapide des symptômes pulmonaires. L'auteur considère donc la vaccination spécifique comme la thérapeutique de la coqueluche la plus efficace et la plus rapide dans ses résultats.

JEAN LEREBOULLET.

Nécrose bilatérale des reins par embolie de l'artère rénale.

M. IUNGANO (*Rinascenza medica*, 15 août 1927) rapporte le cas d'une malade de vingt-cinq ans chez laquelle, à la suite d'un processus de phlébite péri-utérine post-puerpérale, se produisit d'abord une embolie de l'artère rénale gauche, puis une embolie de l'artère rénale droite. L'extirpation du rein gauche ne suffit pas à éviter l'issue fatale.

L'examen histopathologique du rein extirpé mit en évidence une nécrose ischémique de l'artère rénale; sur des points circonscrits, surtout dans la médullaire, on observa des infarctus hémorragiques, et ailleurs, surtout à la périphérie, des phénomènes de nécrobiose qui avaient renversé et détruit complètement l'architecture et la texture de l'organe.

JEAN LEREBOULLET.

Les diathèses hémorragiques.

Dans son rapport au XXIIIe Congrès italien de médecine, G. DI GUGLIELMO (*Il Policlinico*, 19 novembre 1927), après avoir retracé le tableau clinique de l'hémophilie et de la maladie de Werlhof, montre qu'alors que l'hémophilie serait due surtout à un retard de la formation de la thrombine par diminution de la thrombokinase ou de la sérosine, la maladie de Werlhof dépendrait principalement d'une diminution des hématoblastes et d'une certaine fragilité vasculaire avec altérations du mécanisme auto-régulateur des capillaires. Pour ce qui est du traitement, en dehors du traitement symptomatique local ou général, il considère qu'alors que les thérapeutiques étiologiques semblent infructueuses dans l'hémophilie, dans la maladie de Werlhof au contraire l'irradiation de la rate, la splénectomie, ou la ligature de l'artère splénique peuvent donner de bons résultats. La splénectomie en particulier a donné de nombreuses guérisons cliniques, de moins nombreuses guérisons biologiques. Mais le taux élevé de la mortalité opératoire (jusqu'à 19 p. 100) fait qu'on ne doit l'employer qu'à bon escient.

Au cours de la discussion, P. CASTELLINO, après avoir montré l'importance dans ces diathèses du facteur héréditaire et des altérations du métabolisme du calcium, rappelle la gravité de la splénectomie chez ces malades souvent anémiés. Il préconise l'emploi des sérums splénotoxiques, souvent très actifs et en tout cas moins dangereux. F. SCHIASSI rapporte une observation de maladie de Werlhof dans laquelle la splénectomie amena une guérison clinique et hématologique rapide et complète.

JEAN LEREBOULLET.

La vaccination antityphique dans l'armée italienne.

L'étude de cette vaccination, dit, dans son rapport au XXIIIe Congrès italien de médecine, A. GERMINO (*Il Policlinico*, 14 novembre 1927), a un intérêt d'actualité du fait du notable accroissement du nombre des cas de fièvre typhoïde observés en 1926 et du nouveau décret rendant la vaccination obligatoire dans certaines catégories de la population civile. Après avoir rappelé l'historique de cette vaccination, et montré que la morbidité, descendue de 17,9 p. 1000 en 1915 à 0,2 p. 1000 en 1919, était remontée progressivement, en coïncidence avec l'adoption générale du lipovaccin dans l'armée italienne, à 5 p. 100 en 1926, l'auteur rapporte les résultats obtenus par lui avec le lipovaccin (le seul adopté en Italie) sur les recrues du corps d'armée de Naples. Ses expériences ont surtout porté sur la recherche des agglutinines, immédiatement avant et huit à quinze jours au moins après la vaccination chez des groupes de 30 à 60 hommes, toujours dans les mêmes conditions. Il put ainsi observer que le véhicule huileux employé avait une importance considérable, et que les huiles végétales et animales favorisaient l'apparition des agglutinines, vraisemblablement grâce à l'action des lipoïdes qu'elles contiennent. L'entérovaccin par la méthode de Besredka ne provoqua pas l'apparition d'anticorps; le lipovaccin mixte couramment employé et à base d'huile de vaseline n'en provoqua pas non plus; le lipovaccin mixte préparé à base d'huiles végétales et d'huile de foie de morue produisit au contraire un taux d'agglutination élevé pour chacun des trois germes, apparaissant dès le dixième jour, et nettement plus haut que le taux obtenu avec les hydrovaccins à la même date. Cette troisième catégorie de vaccin ne provoque que de légères réactions générales, et des réactions locales passagères. Le nouveau type de lipovaccin de l'armée italienne donna des résultats analogues à ceux des vaccins préparés uniquement à base d'huiles végétales, mais inférieurs à ceux à base d'huiles végétales et animales. Enfin l'auteur insiste sur la nécessité de disposer d'ampoules contenant la dose individuelle qui permettent d'injecter une quantité plus constante d'antigènes. Il termine en montrant que l'on ne pourra conclure qu'une fois que l'on aura observé les effets du mode de vaccination qu'il préconise.

JEAN LEREBOULLET.

Le Gérant: J.-B. BAILLIÈRE 5760-28. — CORBEIL. IMPRIMERIE CRÉTÉ.

RADIO-DIAGNOSTIC LIPIODOLÉ RACHI-MÉDULLAIRE ET CRANIO-CÉRÉBRAL

PAR MM.

J.-A. SICARD et **J. HAGUENAU**
Professeur à la Faculté de médecine de Paris. — Ancien interne des hôpitaux de Paris.

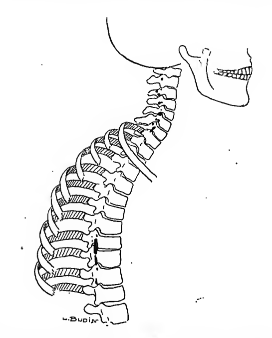
Le radio-diagnostic lipiodolé, méthode que nous avons proposée avec Forestier en 1922 (1) pour l'exploration des cavités de l'organisme, a suscité, en France et à l'Étranger, de très nombreux travaux. Depuis cette époque, grâce à ces études ainsi qu'aux recherches entreprises avec nos collaborateurs Coste, Laplane, Mayer, Paraf, Wallich et avec l'aide de notre collègue Robineau, chirurgien de l'hôpital Necker, et de MM. Contremoulins et Gally, radiologistes, nous pensons que l'on peut dégager avec précision ce que l'on est en droit d'attendre de cette méthode.

Nous limiterons, dans cet article, la valeur diagnostique du lipiodol à certaines affections du système nerveux, d'ordre rachi-médullaire ou cranio-cérébral.

I. — Lipio-diagnostic rachi-médullaire

On peut explorer par le lipiodol la cavité épendymaire, l'espace épidural, la cavité sous-arachnoïdienne.

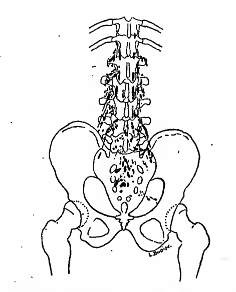
1° Cavité épendymaire. — Nous n'insisterons pas sur cette exploration. On comprend que, *à l'état normal*, et même avec l'aide de la chirurgie, il soit impossible d'injecter, cette cavité, sans lésions consécutives probablement graves. Mais, si le canal épendymaire est anormalement distendu, il est facile, après laminectomie, de le ponctionner en introduisant l'aiguille dans le sillon postérieur de la moelle, et d'injecter quelques gouttes d'huile iodée. Dans un cas de syringomyélie (2), nous avons demandé à Robineau, dans un but thérapeutique, de mettre en communication la cavité épendymaire centrale, pathologiquement distendue, avec le département liquide périmédullaire, et en même temps d'introduire quelques gouttes de lipiodol dans la cavité épendymaire. La radiographie pratiquée quelques jours plus tard a permis de constater la chute du lipiodol jusqu'au niveau de la onzième vertèbre dorsale, décelant ainsi l'étendue considérable de la cavité syringomyélique



Exploration de la cavité épendymaire. — Dans un cas de syringomyélie, injection d un demi-centimètre cube de lipiodol, après laminectomie et ponction de la moelle au niveau de la région cervicale. La chute du lipiodol jusqu'à la onzième vertèbre dorsale montre l'étendue considérable de la cavité syringomyélique (fig. 1).

Depuis lors, l'état du malade s'est amélioré progressivement (fig. 1).

2° Espace épidural. — Depuis longtemps (et



Lipiodol épidural lombo-sacré (sujet normal). — Injection de 6 centimètres cubes de lipiodol par l'hiatus sacro-coccygien. Position déclive pendant trois à quatre heures (fig. 2).

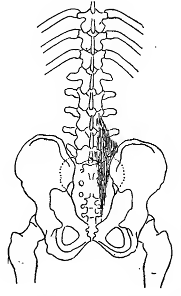
(1) Sicard et Forestier, Contrôle d'ensemble des cavités de l'organisme par l'huile iodée (*Soc. méd. hôp.*, 17 mars 1922).

(2) Sicard, Haguenau et Mayer, Lipiodol intra-épendymaire chez un syringomyélique opéré. Suites opératoires (*Revue neurologique*, t. II, novembre 1926, p. 418).

avant tout autre auteur) (1), nous avons montré que l'espace épidural est abordable cliniquement aussi bien par voie basse sacro-coccygienne, que tout au long du rachis (2), segment lombaire, dorsal, cervical.

Il était donc indiqué, pour explorer cette cavité, d'introduire le lipiodol soit par voie basse, soit par voie haute, et d'étudier le cheminement de cette substance. Cette exploration est du reste facile à réaliser.

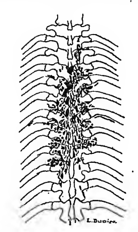
Par voie basse, on interroge l'espace épidural de bas en haut. La ponction sera faite classiquement à travers l'hiatus sacro-coccygien, mais



Lipiodol sur les gouttières sacrées et les lames vertébrales. — Fausse route au cours d'une injection épidurale sacrée. L'aiguille a glissé sur les gouttières sacrées (fig. 3).

on devra user de quelques précautions. Le malade sera d'abord placé en position très déclive, tête basse, grâce à la bascule du lit, que l'on assurera en soulevant son extrémité inférieure à l'aide de billots ou de « masses » appropriées. Et comme le lipiodol obéit à la pesanteur, on se comportera différemment suivant qu'il s'agira d'explorer pour le diagnostic, ou d'atteindre pour le traitement, tel ou tel segment de l'axe épidural. Ainsi, la ponction sacro-coccygienne sera faite tantôt en attitude génu-pectorale ou mieux latérale droite ou latérale gauche : le malade étant, aussitôt après l'injection, placé soit en position dorsale ou ventrale. L'attitude de déclivité sera conservée quatre à cinq heures en moyenne pour permettre le cheminement et la fixation du lipiodol. Si l'on écourte ce laps de temps, le lipiodol risquerait de reprendre sa marche en sens inverse, c'est-à-dire de régresser vers les régions lombo-sacrées.

Le lipiodol sera injecté tiédi à 37°, 38°, pour diminuer sa vi cosité. Il sera utilisé à la dose de



Lipiodol épidural dorsal (sujet normal). — Injection de 4 centimètres cubes de lipiodol au niveau de la troisième vertèbre dorsale. Le sujet, couché sur le côté gauche, s'est relevé immédiatement après l'injection (fig. 4).

8 à 10 centimètres cubes. Dans de telles conditions bien exécutées, il pourra progresser depuis la base sacrée jusqu'à la région cervicale et permettre l'exploration de l'ensemble de l'espace épidural.

Par voie haute, on interrogera l'espace épidural de haut en bas. On procédera comme on le fait pour une banale ponction rachidienne cervicale, dorsale ou lombaire. Avec un peu d'habitude et de pratique, il est aisé de ne pas perforer la dure-mère et de se maintenir dans la cavité extradurale. Il faut d'abord percevoir la sensation de traversée du ligament jaune. Cette perception donnée par l'aiguille lors de la percée ligamentaire est tout à fait spéciale. Elle ne saurait tromper. Si la ponction est faite avec lenteur et prudence, la pointe de l'aiguille saura s'arrêter à temps, avant d'aborder la dure-mère, et par conséquent avant de donner issue au liquide céphalo-rachidien. La pointe restera ainsi engagée entre le ligament jaune et la membrane dure-mérienne, c'est-à-dire au sein même de l'espace épidural.

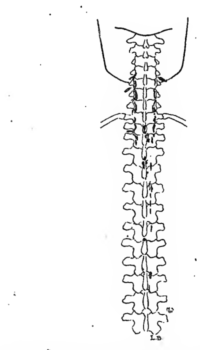
Pour faciliter la ponction épidurale, nous avons fait construire une aiguille analogue comme longueur à l'aiguille classique de rachicentèse, et de 10 dixièmes de millimètre de diamètre, avec cette

(1) SICARD, Les injections épidurales par la voie sacro-coccygienne (*Soc. de biologie*, 20 avril 1901).

(2) SICARD, La sciatique. Pathogénie et traitement (*Journal de médecine*, 1911), et Les lumbagos. (*Progrès médical*, 1922).

seule modification d'un biseau aussi court que possible. Une technique qui consisterait à ramener l'aiguille très légèrement en arrière, après issue du liquide rachidien, serait défectueuse, car elle pourrait favoriser la pénétration du lipiodol au travers du pertuis dure-mérien jusque dans la cavité sous-arachnoïdienne et modifierait les résultats recherchés.

Nous faisons toujours la rachicentèse épidurale haute chez le sujet en décubitus latéral, les membres inférieurs étendus et non repliés, afin



Lipiodol épidural cervical (sujet normal). — Injection de 2 centimètres cubes de lipiodol par voie épidurale cervicale (entre la deuxième et la troisième vertèbre cervicale). La malade, couchée sur le côté droit), est assise immédiatement après l'injection (fig. 5).

d'éviter une tension trop grande de la membrane dure-mérienne, qui aurait comme conséquence une diminution de l'espace épidural. Il est également une autre règle à laquelle nous nous conformons : sur le segment choisi de rachicentèse, nous pratiquons l'anesthésie locale en surface et en profondeur linéaire, à l'aide d'une très fine aiguille et d'une solution de novocaïne. Aussitôt après cette anesthésie locale, l'aiguille à biseau court, montée sur une seringue de 3 centimètres cubes et contenant du sérum artificiel, est introduite normalement. Au fur et à mesure du cheminement de l'aiguille, le sérum artificiel nous sert de mandrin et obvie à toute obturation intempestive de la lumière de l'instrument. Dès que la sensation-arrêt due à la traversée du ligament jaune est perçue, on ne continuera, dès lors, à faire cheminer l'aiguille que de deux à trois millimètres environ. Le liquide céphalo-rachidien ne s'écoule pas. On est dans la bonne voie. Trois à quatre centimètres cubes de sérum artificiel sont alors injectés. L'aiguille restant en place, la seringue est retirée. Si la cavité épidurale est atteinte, le sérum artificiel va ressortir aussitôt en grande partie par gouttes serrées, vraisemblablement après s'être collecté sous tension au sein de la graisse épidurale. Fait curieux, ce sérum chloruré s'imprègne rapidement des protéines du tissu épidural, comme le démontre l'expérience suivante : si l'on ajoute des traces d'acide trichloracétique à ce liquide « de retour », un précipité albumineux y prendra naissance. Ayant ainsi toutes garanties d'un bon aiguillage en pleine cavité épidurale, on injecte alors le lipiodol en évitant toute mobilisation du malade susceptible de déplacer l'aiguille. L'injection est faite lentement et progressivement. Six à dix centimètres cubes de lipiodol chauffé à 37° sont utilisés. Le sujet injecté reprend ensuite sa vie normale.

Les injections épidurales de lipiodol sont indolores et le restent à peu près. Cependant le jour même de cette petite intervention la température peut s'élever à 38°, un endolorissement de la région rachidienne se fait sentir avec sensation de courbature, de « coup de bâton » local. Dès le lendemain, fébricule et sensibilité locale ont disparu.

Images radiologiques. — L'image lipiodolée est différente selon : le segment rachidien envisagé, la dose injectée de lipiodol, la température à laquelle le lipiodol est utilisé et la durée de la déclivité (injection sacro-coccygienne, en Trendelenburg).

Par voie sacro-coccygienne (en position déclive, tête basse), le lipiodol non chauffé (température par exemple de 12° à 14°) n'est pas doué d'une grande force de cheminement. Il n'essaime que peu au travers des trous de conjugaison. Il ne fait que les dessiner, et il les jalonne directement par autant de fins bouquets métamérisés. Si, par contre, le degré thermique du lipiodol, au moment de l'injection, est aux environs de 37°, alors l'huile iodée s'essaime au travers des trous de conjugaison, tout autour des racines lombo-sacrées jusque dans le petit bassin, s'échappant également le long des gouttières inférieures des dernières côtes (fig. 2).

Par voie haute, en attitude assise, le lipiodol, injecté aux régions dorsale supérieure ou cervicale, s'éparpille peu au pourtour des trous de

conjugaison, si bien que le segment épidural cervical est parfois seulement dessiné par une double ligne festonnée latérale, avec une mince échappée rectiligne au travers des trous de conjugaison cervicaux (fig. 4 et 5).

Il est certain que le cheminement de l'oléo-iode dans la cavité épidurale se fera d'autant plus aisément et à distance que l'injection de lipiodol aura été pratiquée à taux plus considérable, l'huile iodée étant chauffée à 37°. Le taux maximum de lipiodol que nous ayons injecté a été de 12 centimètres cubes. Il est loisible, quelques jours après une première injection, de renouveler la même intervention. La seconde vague de lipiodol n'est nullement gênée par la première dans sa progression ; elle peut la dépasser, si l'on emploie une technique appropriée.

Incidents possibles. — L'injection épidurale de lipiodol est sans danger. Elle est, de plus, parfaitement indolore. Nous la pratiquons du reste, couramment, non dans un but diagnostique, mais thérapeutique : par exemple, dans les cas de sciatique par arthrite du trou de conjugaison, de lumbalgie ou de dorsalgie. Par voie haute (cervicale, dorsale ou lombaire), il est évident qu'il faut éviter d'introduire le lipiodol dans le liquide rachidien, non seulement parce que l'exploration manquerait son but, mais surtout parce qu'une dose de plusieurs centimètres cubes d'huile iodée, pénétrant ainsi dans le liquide rachidien, provoquerait des réactions douloureuses méningées extrêmement pénibles (comme nous avons pu nous en convaincre dans un cas après fausse manœuvre).

Les déviations d'aiguillage par voie basse sacro-coccygienne sont fréquentes, mais sans risque de pénétration dans le liquide rachidien, puisque celui-ci se trouve à grande distance de l'hiatus sacro-coccygien. Lorsque l'aiguille glisse en dehors, le lipiodol se répand sur les gouttières sacrées, et se rassemble à la face postérieure du sacrum en une nappe continue, très différente de l'image épidurale (Voy. fig. 3). Le but est alors manqué et il faut recommencer l'exploration.

Mais la véritable critique diagnostique que l'on peut faire à l'injection épidurale de lipiodol réside dans l'imperfection des renseignements donnés. Elle n'est pas capable, en effet, d'apporter des précisions sur un état pathologique médullaire : par exemple, sur une compression de la moelle par tumeur sous-durale, ou tumeur intra-médullaire, etc. Il faudrait, dans ces cas, une lésion médullaire ou périmédullaire déjà très développée pour que la lumière de la cavité épidurale soit rétrécie au point de barrer la route à l'huile iodée ; et ce n'est qu'à la dernière phase de leur développement que les néoplasies intramédullaires ou sous-durales sont susceptibles de provoquer une répercussion sur l'espace épidural. Et puis, il est si simple de recourir, dans ces exemples supposés, à l'injection de lipiodol sous-arachnoïdien, et la réponse est alors si précise !

Seules, les affections rachidiennes et en particulier le mal de Pott peuvent retentir précocement sur la cavité épidurale. Le blocage épidural avec intégrité du transit sous-arachnoïdien est un bon signe de la nature pottique d'une compression médullaire.

Dans tous les autres cas, il est préférable d'avoir recours d'emblée à l'exploration de l'espace sous-arachnoïdien.

Enfin, il ne faut pas oublier que, dans certaines conditions, le lipiodol injecté en quantité réduite (3 à 4 centimètres cubes) en un point trop distant de la lésion, à une température non optima, en déclivité insuffisante, ne cheminera pas suffisamment. La « vague » s'arrêtera trop vite pour permettre d'explorer un segment important de l'espace épidural.

C'est pour l'ensemble de ces raisons que l'injection épidurale, *parfaite lorsqu'il s'agit du traitement de certaines algies des trous de conjugaison*, nous semble devoir être abandonnée dans la pratique diagnostique et remplacée par l'exploration aujourd'hui classique sous-arachnoïdienne.

3° Etude du transit lipiodolé sous-arachnoïdien. — C'est la méthode de choix pour l'exploration des affections rachi-médullaires. Elle consiste à introduire dans le liquide rachidien le lipiodol, corps opaque aux rayons X, qui, tout en ne provoquant aucune réaction douloureuse ou nocive, obéira de par sa densité aux lois de la pesanteur et accomplira sa chute en pleine cavité liquide.

C'est le cheminement du lipiodol qu'il faut provoquer et, pour que l'image lipiodolée ait une signification absolue, il faut qu'il y ait eu chute du lipiodol à distance du point d'introduction. Le lipiodol est-il resté accroché au niveau même du point d'injection, aucune affirmation diagnostique ne peut être formulée. L'épreuve est à recommencer. Il faut incriminer, dans ces cas, une technique défectueuse qu'il est facile d'éviter.

Le lipiodol, dans sa course, ne saurait révéler ni une plaque de sclérose médullaire, ni une atrophie cellulaire, ou cordonale, etc. Il lui faut une déformation, une modification des parois du sac sous-arachnoïdien, de la méninge dure ou des méninges molles, pour qu'il puisse ralentir

sa chute, se retenir, s'aggripper, se bloquer.

Ainsi agissent les compressions méningées, méningo-radiculaires, méningo-radiculo-médullaires ; ainsi se manifestent également les adhérences, les exsudats, les cloisonnements méningés ; ainsi s'extériorisent les néoformations hypertrophiantes intramédullaires.

Techniques. — Plusieurs techniques peuvent être utilisées, qui empruntent les unes et les autres leurs indications soit à l'outillage radiologique dont on dispose (radioscopie et radiographie sur table basculante, ou radiographie simple), soit au siège clinique présumé de la compression médullaire.

A. INTRODUCTION DU LIPIODOL PAR VOIE HAUTE AU-DESSUS DU SIÈGE PRÉSUMÉ DE LA LÉSION. — L'injection se fait par ponction cervicale entre l'atlas et l'axis, en cas de lésion présumée des régions dorsale ou lombo-sacrée.

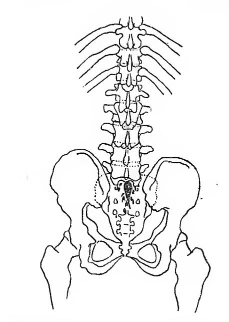
Nous avons renoncé à l'injection par voie occipito-atloïdienne, car nous avons noté que, dans la proportion d'un cas sur vingt environ, le lipiodol, pénétrant à travers la membrane atloïdo-occipitale, peut s'insinuer en arrière dans la fosse cérébelleuse et se bloquer sur place. L'épreuve restera donc inutilisable. Cet incident ne comporte, du reste, aucune suite fâcheuse, même à longue échéance, mais oblige à la répétition de la piqûre, à de nouvelles épreuves radiographiques, et l'on comprend combien certains malades pusillanimes et peu maniables l'acceptent de très mauvais gré. La ponction faite un ou deux segments plus bas n'expose jamais à de telles déconvenues. La chute de l'huile s'amorce alors dans d'excellentes conditions. Nous faisons la ponction cervicale entre C^1 et C^2 en décubitus latéral, thorax et tête surélevés par des appuis appropriés, tête légèrement fléchie en avant.

Dès qu'après ponction on constate l'issue du liquide rachidien, on injecte un centimètre cube et demi de lipiodol. Puis aussitôt après le malade s'asseoit normalement, et le lipiodol va cheminer tout au long de l'espace sous-arachnoïdien, sans provoquer aucune douleur. Il se collecte au point déclive sacré, si la voie est libre, ou se bloquera sur l'obstacle de compression. La radiographie sera pratiquée en position verticale ou le plus verticalement possible.

B. INTRODUCTION DU LIPIODOL PAR VOIE BASSE AU-DESSOUS DU SIÈGE PRÉSUMÉ DE LA LÉSION. — Par ponction lombo-sacrée (entre L^5 et S^1) sur la table basculante, le malade *étant déjà en position* légèrement *déclive*, on introduit le lipiodol. Puis l'angle d'inclinaison est fortement et progressivement accru. Sous l'influence de cette bascule, le lipiodol va parcourir l'espace sous-arachnoïdien de bas en haut, c'est-à-dire de la région sacrée vers la région cervicale. Les radiographies seront prises, en temps opportun, avant de remettre le malade en position normale.

C. INTRODUCTION D'UN LIPIODOL ASCENDANT PAR VOIE BASSE AU-DESSOUS DU SIÈGE DE LA LÉSION (lipiodol spécial moins dense que le liquide rachidien). — Avec Binet (1) nous avons montré qu'il était possible de préparer un lipiodol spécial, de densité moindre que le liquide rachidien, doué par conséquent de qualités ascensionnelles, et qui garde cependant des propriétés suffisantes d'opacité aux rayons X.

Cette méthode, est, à vrai dire, beaucoup moins



Transit lipiodolé normal (radio verticale). — Un centimètre cube et demi de lipiodol injecté dans la cavité sous-arachnoïdienne cervicale (entre C^1 et C^2) tombe jusqu'au niveau du cul-de-sac sacré (deuxième vertèbre sacrée). Aspect en « radis », en « navet » avec radicelles (fig. 6).

utilisée par nous, depuis que nous disposons de tables radiologiques basculantes et que nous pouvons suivre à la *radioscopie* les évolutions du lipiodol ordinaire.

Si l'on veut avoir recours au lipiodol ascendant, le malade, en attitude assise, reçoit par ponction lombo-sacrée, et sans soustraction préalable de liquide rachidien, une injection de deux centimètres cubes de ce lipiodol spécial qui, grâce à sa faible densité, parcourra de bas en haut tout l'espace sous-arachnoïdien. La radiographie est prise en position verticale.

(1) SICARD et L. BINET, Le lipiodol ascendant (*Soc. de neurologie*, 4 décembre 1924).

Transit normal du lipiodol ordinaire. — Normalement la bille lipiodolée parcourt tout l'espace sous-arachnoïdien sans être arrêtée nulle part, sans bavure, sans accrochage. La totalité du lipiodol se retrouve :

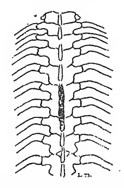
a. Au niveau du cul-de-sac arachnoïdien de la deuxième vertèbre sacrée, où elle prend la forme allongée et donne une image dite « en radis », en « navet », si l'injection a été faite par voie haute cervicale (fig. 6). L'examen, sur table radioscopique, nous permet d'apprécier la mobilité de cette image lipiodolée normale, qui obéit, en modifiant sa forme et ses contours, aux mouvements respiratoires, aux secousses de toux, aux efforts et à la compression des jugulaires ;

b. Ou au niveau de la base cérébrale, si l'injection a été faite sur table basculante, tête basse, par voie lombaire (durant cette manœuvre, le lipiodol pénètre rarement dans les ventricules) ;

c. Dans le cas d'injection lombaire de lipiodol ascendant, celui-ci se conglomérera également, soit dans les ventricules latéraux, soit à la base cérébrale, s'il n'est pas arrêté en chemin par un blocage rachidien.

Arrêts non pathologiques. — Si le lipiodol est fixé en un point de sa course, il faut, avant de conclure à un arrêt pathologique sous-arachnoïdien, se souvenir des remarques suivantes :

1. Aucune image d'arrêt n'a de valeur, si le lipiodol n'a pas cheminé un certain temps en chute libre et si l'image lipiodolée prend naissance au point même de l'injection.



« Faux » arrêt par adhérence. — Un centimètre cube de lipiodol est injecté au niveau de D^2-D^3. La chute ne s'amorce pas suffisamment par suite du rétrécissement physiologique du canal osseux à ce niveau. Le lipiodol forme une traînée allongée progressivement décroissante et à extrémité inférieure arrondie (fig. 7).

2. Il existe au niveau de la région cervicale inférieure et surtout dorsale supérieure, comme nous l'avons montré, un rétrécissement physiologique du canal rachidien. Or, si l'injection de lipiodol est faite à faible distance de ce rétrécissement (ponction entre C^4 et C^5 par exemple), la chute n'est pas suffisamment amorcée et le lipiodol est susceptible d'adhérer sur le trajet du défilé ostéo-méningé dorsal supérieur.

Il faut donc étudier avec soin les arrêts qui se produisent à ce niveau et distinguer ceux qui sont pathologiques de ceux qui ne le sont pas.

a. La forme de ceux-ci est différente. Le lipiodol s'étale alors sur une certaine étendue comme une vague liquide qui va s'amincissant et meurt peu à peu. La coulée lipiodolée se termine par une extrémité allongée, en forme de balle de fusil (Voy. fig. 7), à pointe inférieure, figure bien différente de celle des arrêts pathologiques.

b. Si l'on explore l'espace sous-arachnoïdien par voie haute (cervicale) puis par voie basse (table basculante) en cas de « faux » arrêt, on constate que les deux images lipiodolées, celle du lipiodol haut et celle du lipiodol bas, se rejoignent et correspondent à la même vertèbre. En cas d'arrêt pathologique, il restera toujours, au contraire, un intervalle entre la bille introduite par voie haute, et celle introduite par voie basse, « écart intermédiaire » suffisant (Voy. plus bas).

c. L'arrêt « faux » peut n'avoir qu'une fixité transitoire, mais il peut également rester bloqué après quelques jours d'attente, et alors il restera immuable, quelles que soient la position imprimée au malade ou les modifications de pression du liquide rachidien (dans l'acte de tousser, dans la respiration profonde, dans la compression des jugulaires, par exemple). Avec un peu d'habitude, on pourra toujours discriminer les « faux » arrêts des vrais arrêts.

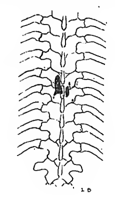
Arrêts pathologiques. — En effet, si la technique de l'injection et si le contrôle radiologique sont corrects, l'arrêt lipiodolé acquiert une valeur pathologique absolue. Il devient l'indice d'une compression radiculo-médullaire, moelle ou queue de cheval.

Le siège de ces arrêts dépend du siège de la lésion. Leur forme peut être variée, mais se ramène à trois grands types.

I. *L'arrêt franc par tassement* (Voy. fig. 8 à 12). — C'est l'image du lipiodol bloqué contre un obstacle. La totalité de l'oléo-iode est ici agglomérée, formant une tache de forme variable, mais *à contours nets*. L'aspect de l'image dépend du siège plus ou moins médian ou latéral de l'obstacle, ainsi que des adhérences qu'il a contractées avec les méninges. La limite inférieure peut affecter des figures diverses en demi-lune, en croissant, en dôme, en casque, en dent, en peigne, en bec de flûte, etc. La limite supérieure

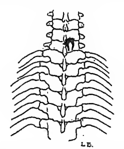
est parfois peu précise, par suite des réactions arachnoïdiennes de voisinage. Aussi devra-t-on toujours étudier l'image de face et de profil.

II. *L'arrêt par égrènement* (Voir fig. 13). — Dans ces cas le lipiodol est fragmenté. Il s'essaime soit en amas de petites billes, soit en longue



Arrêt pathologique en « casque ». — Un centimètre cube et demi de lipiodol injecté par voie haute (entre C^1 et C^2) est bloqué au niveau de D^9. Limite inférieure du lipiodol « en casque ». Contrôle opératoire (Robineau). Neurogliome sous-dural (fig. 8).

traînée s'étendant sur plusieurs segments de l'axe rachidien. Cette image persiste à la radiographie pendant des jours, des semaines, des mois entiers, à moins de guérison du processus pathologique (syphilis par exemple). Dans ce cas, les fragments lipiodolés se désagrègent et retombent



Arrêt pathologique en « dent ». — Un centimètre cube et demi de lipiodol injecté par voie haute (entre C^1 et C^2) est bloqué au niveau de C^7. Contrôle opératoire (Robineau). Fibro-angiome sous-dural (fig. 9).

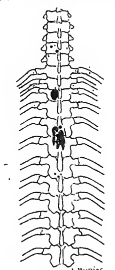
dans le cul-de-sac sacré. Cet arrêt fragmenté du lipiodol est l'indice d'une méningite plus ou moins diffuse. Il est à peu près identique, quelle que soit l'étiologie de cette réaction méningée, syphilis, traumatisme, infections, toxi-infections localisées, etc. L'arrêt lipiodolé fragmenté peut être associé à un autre arrêt sous-jacent très franc, dans le cas par exemple d'une arachnoïdite surmontant une tumeur.

III. *Arrêt en « fourreau », en « gaine » (image en double ligne festonnée latérale)* (Voy. fig. 14). — L'arrêt en double ligne festonnée latérale est bien spécial. Il est pathognomonique des hypertrophies segmentaires médullaires (*tumeurs intra-médullaires*). Le lipiodol forme alors de chaque côté de la moelle une image en fourreau plus ou moins continu, faisant apparaître en négatif, par contraste, les contours d'une moelle élargie et déformée.

Peut-on attribuer une valeur localisatrice sous-durale ou épidurale à tel ou tel aspect de la limite inférieure de l'arrêt lipiodolé ?

Laplane, dans sa thèse, a discuté le parti que l'on pouvait tirer d'une lecture attentive de l'image réalisée par la limite inférieure de l'arrêt lipiodolé.

C'est ainsi que les *tumeurs sous-durales*, beaucoup plus souvent que les tumeurs épidurales, donnent des images « en dôme », en « croissant ». Le lipiodol vient coiffer la tumeur. Cependant ce n'est pas là une règle absolue. A la Société de neurologie (1), Botreau-Roussel et nous-mêmes



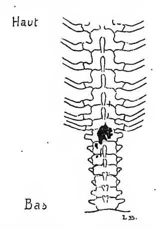
Arrêt pathologique « en peigne ». — Un centimètre cube et demi de lipiodol injecté entre C^5 et C^6. « Faux » arrêt en D^3. Arrêt pathologique en D^6. Contrôle opératoire (Robineau). Sarcome épidural (fig. 10).

avons montré l'existence de tels arrêts en dôme dans les tumeurs extradurales (gomme tuberculeuse vertébrale, épithéliome épidural et même mal de Pott classique).

Les *pachyméningites* paraissent donner des limites inférieures plus irrégulières, en dentelles, en peigne, mais là encore aucune image n'est le témoin d'un diagnostic différentiel décisif.

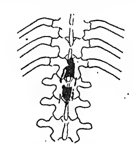
(1) SICARD et HAGUENAU, Valeur localisatrice sous-durale ou épidurale de l'arrêt lipiodolé « en croissant » (*Soc. de neurologie*, 12 janvier 1928).

Ecart intermédiaire entre les deux limites du lipiodol supérieur et inférieur. — L'écart intermédiaire entre les deux limites du lipiodol injecté par voie haute et par voie basse (1) a, comme nous l'avons dit plus haut, une valeur considérable.



Exploration lipiodolée sur table radiologique basculante. — 2 centimètres cubes de lipiodol sont injectés par ponction lombaire. Puis le malade est basculé tête en bas. La bille lipiodolée mobilisée progresse depuis L^4 jusqu'à C^7 où elle est bloquée. Contrôle opératoire (Robineau). Neurogliome sous-dural (fig. 11).

S'il est suffisamment grand, la nature pathologique de l'arrêt lipiodolé est certaine. Mais il nous a semblé de plus que cet écart est en général assez faible dans les tumeurs sous-durales, au



Localisation tumorale par lipiodol ascendant et descendant. — Injection par voie haute (entre C^1 et C^2) d'un centimètre cube et demi de lipiodol lourd. Chute jusqu'à D^{11}. Injection par ponction lombaire de 1 centimètre cube de lipiodol ascendant qui s'arrête en L^1. Ecart intermédiaire faible, arrêt du lipiodol en casque. Tumeur soudurale. Contrôle opératoire (Robineau). Neurogliome (fig. 12).

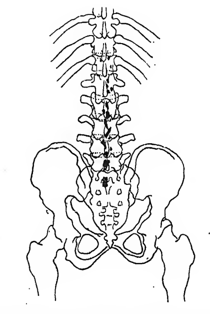
contraire plus large dans les tumeurs épidurales.

Si, par exemple, le lipiodol injecté par voie haute cervicale s'arrête en limite inférieure à la septième vertèbre dorsale et si le lipiodol, injecté par voie lombo-sacrée, et radiographié sur la table basculante, se bloque à la dixième vertèbre dorsale, l'écart intermédiaire sera de trois segments vertébraux. Cet écart, considérable, est en faveur d'une localisation épidurale de la tumeur.

(1) SICARD et HAGUENAU, L'écart intermédiaire entre les deux limites du lipiodol supérieur et inférieur (*Soc. de neurologie*, 12 janvier 1928).

Que peut-on attendre de l'étude du transit lipiodolé ?

De nombreuses discussions ont parfois fait apparaître des divergences entre les appréciations des auteurs. Evidemment, toute méthode, à ses débuts, peut exposer à une phase de tâtonnements et donner lieu, surtout entre les mains d'expérimentateurs peu avertis, à des erreurs



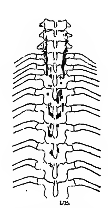
Arrêt pathologique en chapelet (arachnoïdite). — Un centimètre cube et demi de lipiodol injecté par ponction sous-occipitale s'accroche en billes étagées de D^{12} à S^1. Leptoméningite cloisonnée syphilitique. Après traitement, guérison clinique et mobilisation du lipiodol (fig. 13).

d'interprétation. Mais actuellement, avec les règles que nous avons proposées et en possession d'une table basculante radiologique et radiographique bien outillée, *un arrêt lipiodolé du type que nous avons décrit a une valeur absolue*, et permet d'affirmer un obstacle intrarachidien soit extramédullaire, soit intramédullaire. Souvent, on ne peut demander davantage à la méthode, et l'arrêt lipiodolé ne dénoncera pas à lui seul la nature de l'obstacle.

Il n'est pas douteux non plus qu'à la première étape de la maladie compressive le transit sous-

arachnoïdien puisse rester encore normal. Nous avons insisté avec Coste sur ce fait que le cancer du rachis, pendant une longue période, laissait intacte la voie sous-arachnoïdienne. *Un transit normal ne permet donc pas, au début tout au moins de l'affection, de rejeter le diagnostic de compression médullaire.*

Un arrêt en chapelet est l'indice d'une arach-



Arrêt pathologique en ligne festonnée. — Un centimètre cube et demi de lipiodol injecté par voie haute (entre C^1 et C^2) constitue de chaque côté de la moelle déformée, élargie, une image en fourreau caractéristique d'une tumeur intra-médullaire. Arachnoïdite sous-jacente. Contrôle opératoire (Robineau). Epithéliome intramédullaire (fig. 14).

noïdite (primitive ou secondaire, traumatique, toxi-infectieuse, syphilitique, etc.).

Un arrêt en fourreau est le témoin absolu d'une néoplasie intra-médullaire. En dehors de ces conclusions, on ne saurait rien affirmer.

Les autres aspects lipiodolés ne suggèrent que des probabilités : L'image en dôme nous paraît plutôt en faveur d'une compression intradurale et l'image en « peigne » d'une pachyméningite (quelle que soit, du reste, sa nature : Pott, cancer, spondylite infectieuse, etc.).

Aussi devra-t-on souvent s'appuyer, pour parfaire le diagnostic, sur les autres éléments du trépied biologique des compressions rachidiennes (1) et interroger le liquide céphalo-rachidien par le contrôle chimique (recherche de l'albumine, xanthochromie), ainsi que le squelette vertébral par la radiographie.

De telles investigations biologiques et radiologiques, associées à l'étude des symptômes cliniques, doivent toujours autoriser une conclusion diagnostique.

(1) SICARD, Le trépied biologique des compressions rachidiennes (*Monde médical*, septembre 1927).

Quand faut-il pratiquer l'épreuve lipiodolée ?

1. *Avant toute intervention rachidienne pour exérèse tumorale.* Il est de toute nécessité, dans ces cas, de pratiquer le lipio-diagnostic, quelle que soit la précision des localisations cliniques. On ne saurait, en effet, considérer comme superflue l'épreuve lipiodolée, qui donne au chirurgien la certitude d'attaquer au bon endroit les lames vertébrales et de situer exactement la lésion. Dans maintes observations, le lipiodol a permis de repérer avec certitude une lésion que la seule clinique avait située à un, deux ou trois segments médullaires plus bas. Ainsi ont pu être évitées des opérations mutilantes et prolongées.

2. *Dans toutes les algies persistantes* qui ne font pas leur preuve, surtout si elles sont *fixes*, et ont tendance à la *bilatéralité*. Il faut alors chronologiquement pratiquer une radiographie du squelette puis une ponction lombaire, juger de l'hyperalbuminose, et pratiquer en dernière analyse l'épreuve lipiodolée.

Nous avons ainsi pu déceler chez certains sujets des compressions rachidiennes à leur début et conseiller l'immobilisation à un pottique ou faire opérer des malades avant que ne soient apparues des lésions graves d'ordre moteur, dystrophique ou sphinctérien. L'acte opératoire est alors bénin et la guérison rapide.

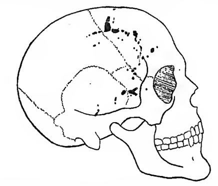
3. *Dans toutes les paraplégies* dont l'étiologie n'est pas évidente. Ce sont surtout les paraplégies douloureuses qui constituent l'indication majeure. Elles sont presque toujours symptomatiques de compression médullaire. Etant donnée la bénignité et la facilité de l'épreuve lipiodolée, il ne faut pas hésiter à la pratiquer même dans les cas de paraplégie non douloureuse, surtout si celle-ci s'accompagne d'hyperalbuminose rachidienne. Parfois, alors, on aura l'heureuse surprise de déceler une tumeur médullaire restée jusque-là indolente.

II. — Lipio-diagnostic cranio-cérébral.

Les résultats remarquables dus au lipio-diagnostic sous-arachnoïdien médullaire devaient nous inciter à appliquer ce procédé à l'étude des cavités cranio-cérébrales. Nous espérions ainsi trouver également dans cet autre département neurologique une méthode de localisation tumorale.

Nous avons successivement essayé de faire apparaître sur le film radiologique la forme et les

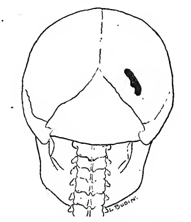
contours des cavités ventriculaires et sous-arachnoïdiennes cérébrales (ventriculographie lipiodolée), les sinuosités des artères du cerveau (encéphalographie artérielle lipiodolée) et la configu-



Injection de lipiodol dans le lac calleux. — Par trépano-ponction, on pénètre dans ce lac à 3 centimètres de profondeur environ. Le lipiodol dessine le contour du corps calleux et s'égrène jusqu'aux espaces sous-arachnoïdiens de la base (fig. 15).

ration des sinus veineux de la base (encéphalographie sinuso-veineuse).

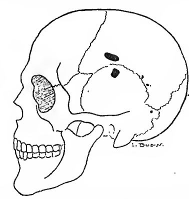
Mais, avant d'étudier la ventriculographie lipiodolée, il nous a été donné de prendre connaissance, grâce encore à l'injection de lipiodol, d'une cavité liquide non encore explorée en cli-



Injection de lipiodol dans le ventricule cérébral. — Un centimètre cube de lipiodol est introduit après trépano-ponction dans le ventricule droit. Le lipiodol reste aggloméré, donnant une image « en avion ». Aucune précision diagnostique. La tolérance est parfaite (fig. 16).

nique biologique, le *lac du corps calleux* dont l'existence a été signalée, du reste, par les anatomistes.

Encéphalographie du lac calleux. — Dans certains cas, en effet, l'aiguille de ponction cérébrale qui allait, chez des paralytiques généraux, à la recherche du ventricule latéral, ramenait, du liquide à la profondeur de 3 centimètres environ. Un à deux centimètres cubes de lipiodol étaient alors injectés par l'aiguille laissée en place. Or, à notre grande surprise, l'huile iodée dessinait non pas la cavité du ventricule latéral, que nous avions la conviction d'avoir injectée, mais une autre cavité plus haut située, à grand axe longitudinal, et se recourbant en avant (genou du corps calleux) (Voy. fig. 15). Il ne nous paraît



Latéralement, on aperçoit le lipiodol scindé en deux fragments, l'un dans la corne frontale, l'autre dans la corne sphénoïdale (fig. 17).

pas douteux que certains auteurs ont cru interroger le liquide des ventricules latéraux par ponction cérébrale, alors qu'en réalité le liquide examiné par eux était celui du lac calleux. Il y a donc à propos de cette poche liquide calleuse, révélée cliniquement par le lipiodol, des recherches intéressantes à poursuivre.

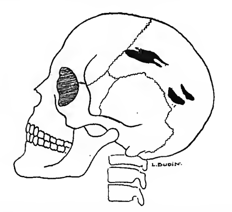
Ventriculographie lipiodolée. — Ici, de même que pour le lipio-diagnostic rachi-médullaire, plusieurs techniques sont à notre disposition :

a. **Injection directe de lipiodol dans un ventricule par trépano-ponction** (Voy. fig. 16, 17). — Le lipiodol, par cette technique, reste aggloméré en une ou deux masses qui, selon l'attitude plus ou moins déclive de la tête, passeront de la corne frontale à la corne occipitale ou inversement. Le lipiodol ne s'échappe pas par le trou de Monro. L'aspect radiographique lipiodolé ne permet donc ici qu'une exploration très fragmentaire de l'encéphale.

b. **Injection directe par trépano-ponction de lipiodol ascendant.** — Les résultats sont du même ordre. L'huile, plus fluide, modèlera davantage les contours de la cavité, mais l'image ne reproduira qu'une vue fragmentaire du ventricule.

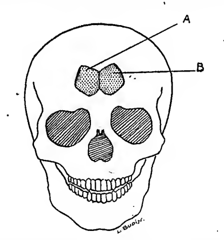
c. **Injection par voie lombaire de lipiodol ascendant** (fig. 18). — Le lipiodol ascendant injecté par voie lombaire est susceptible de parvenir parfois jusqu'au plafond des ventricules latéraux. On obtient ainsi à peu près les mêmes figures que par

la méthode précédente, avec cette modification heureuse qu'on explore ainsi plus facilement d'emblée les deux ventricules latéraux. Mais



Le lipiodol ascendant dans les ventricules latéraux. — Lipiodol « léger » introduit par ponction lombaire. L'huile opaque a pénétré dans les deux ventricules latéraux, dessinant les deux plafonds ventriculaires, les deux cornes occipitales des ventricules, et permettant d'affirmer la perméabilité des trous de Magendie, Luchka, Monro. Tolérance parfaite. Résultats inconstants : souvent le lipiodol reste dans l'espace sous-arachnoïdien, sans émigrer dans les ventricules, malgré l'absence de lésions pathologiques (fig. 18).

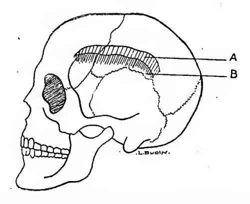
souvent aussi, le lipiodol ascendant s'arrête en chemin, à la base cérébrale, sans pénétrer dans les ventricules latéraux ; l'épreuve est



Ventriculographie par lipiodol ascendant émulsionné. — Le lipiodol léger brassé avec le liquide céphalo-rachidien du malade est injecté par ponction lombaire. L'émulsion dessine admirablement les ventricules latéraux A et B, mais les résultats obtenus sont irréguliers et le lipiodol émulsionné est mal toléré (céphalée, fièvre, vomissement, parfois même symptômes très alarmants, au cas de méningite préalable) (fig. 19).

alors inutilisable. C'est ainsi que, dans le plus grand nombre des cas, nous n'avons pu déduire aucune conclusion pratique de ces recherches.

d. Nous avons proposé également d'injecter **par voie lombaire du lipiodol ascendant émulsionné** (Voy. fig. 19, 20). Pour ce contrôle, il suffit de retirer aseptiquement 5 centimètres cubes de liquide céphalo-rachidien, de l'émulsionner à la seringue avec 5 centimètres cubes de lipiodol dans une capsule stérile, et de réinjecter le tout par l'aiguille de ponction lombaire laissée en place (le malade étant assis). Le lipiodol ainsi émulsionné monte et va tapisser les parois des ventricules latéraux ; ceux-ci se dessinent ainsi nettement sur les radiographies. Ce serait bien



Latéralement, on voit se profiler avec netteté les deux ventricules latéraux A et B dont on peut étudier la configuration extérieure (fig. 20).

là le procédé de choix, mais cette technique se heurte à deux graves inconvénients :

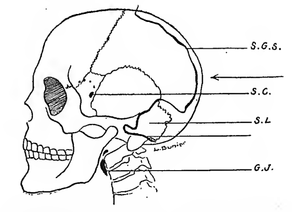
a. D'une part, l'émulsion lipiodolée peut ne pas parvenir (dans la moitié des cas environ) jusqu'à l'espace sous-arachnoïdien. Le but diagnostique n'est pas atteint. L'épreuve est sans signification.

b. D'autre part, le lipiodol émulsionné (à l'inverse du lipiodol non émulsionné) provoque très fréquemment des réactions vives : réactions très douloureuses de céphalée, élévation thermique, vomissements, véritable état méningé aseptique tout à fait pénible, préoccupant et d'une durée de quelques jours. Nous avons observé un cas rapidement mortel avec recrudescence paroxystique des phénomènes méningés chez un méningitique tuberculeux après injection de 4 centimètres cubes de lipiodol ascendant émulsionné.

Ainsi donc, les méthodes de ventriculographie actuelle sont ou imprécises dans leur réponse et bénignes, ou plus fidèlement localisatrices mais dangereuses. Aussi avons-nous abandonné ces recherches qui provoquaient des « chocs cérébraux ». Les sujets atteints de tumeur cérébrale sont, en effet, fragiles. Chez eux, ne sait-on pas qu'une simple ponction lombaire est susceptible

de provoquer des accidents graves, et même mortels?

Encéphalographie artérielle. — A la suite des travaux d'Egas Moniz (encéphalographie artérielle par l'iodure de sodium), nous avons tenté d'injecter du lipiodol par la carotide, après dénudation de l'artère ou par simple ponction carotidienne, directement et sans anesthésie générale. Nous escomptions ainsi pouvoir localiser une néoplasie cérébrale, et supposions que la présence d'une tumeur dans le cerveau provoquerait un arrêt partiel du lipiodol aux confins mêmes de la néoformation.



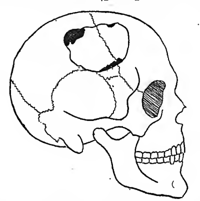
Encéphalographie sinuso-veineuse. — Injection de 5 centimètres cubes de lipiodol dans le sinus longitudinal supérieur (S. G. S.) à travers orifice de trépanation. Les sinus longitudinal, latéral (S. L.), pétreux inférieur et même le sinus caverneux (S. C.), sont visibles, ainsi que le golfe de la jugulaire (G.J.). Tolérance parfaite. Possibilité de répéter l'injection sans incidents. Indications de la méthode à préciser (fig. 21).

Nous n'avons pas poursuivi ces essais. Car le lipiodol intracarotidien, bien supporté à la dose d'un centimètre cube chez deux malades, a déterminé chez deux autres, dans les mêmes conditions, une recrudescence redoutable des crises jacksoniennes et des céphalées intenses, sans qu'il y ait eu précision localisatrice.

Encéphalographie sinuso-veineuse (fig. 21). — Par contre, l'injection de lipiodol dans les sinus de la dure-mère, méthode que nous avons étudiée avec Wallich, est très facile à réaliser, non douloureuse, sans aucun danger et peut facilement se répéter chez le même malade. On fait pratiquer par un chirurgien une petite trépanation de la grandeur d'une pièce de cinquante centimes, soit sur le vertex au niveau du sinus longitudinal, soit sur le pressoir d'Hérophile (protubérance occipitale). Après cicatrisation, rien n'est plus facile que de ponctionner à l'aiguille les sinus et d'injecter ainsi le lipiodol. A la dose de 5 centimètres cubes, l'injection est très bien supportée et provoque à peine une légère quinte de toux au moment où la substance huileuse est drainée vers les capillaires pulmonaires. Naturellement l'injection est pratiquée sur table radiologique. On a soin de bloquer avec le doigt le confluent sous-cranien des jugulaires afin de ralentir dans la mesure du possible le cours du sang veineux. Au cours même de l'injection, on saisit radiologiquement le transit du lipiodol sinusien. L'aiguille étant retirée, aucune hémorragie n'est à craindre. Il suffit de relever la tête du malade. La pression veineuse devient aussitôt négative dans les sinus.

Il est trop tôt pour juger de la valeur de cette méthode dans le diagnostic des tumeurs cérébrales ou des thrombo-phlébites, mais nous avons tenu à signaler son innocuité, comparativement aux autres procédés d'encéphalographie.

Injection lipiodolée intrakystique ou intraventriculaire cérébrale au cours d'une craniectomie exploratrice (1) (fig. 22). — C'est peut-être là la seule conclusion pratique de l'encéphalographie. Au cours même de l'opération, il arrive que le chirurgien n'ayant découvert aucune tumeur, n'ayant noté aucun aspect anormal encéphalique, est conduit à ponctionner la masse cérébrale. Il retire un liquide clair ou coloré en jaune. On ne peut repérer exactement la localisation de cette cavité profonde. Est-ce un kyste? S'agit-il de la cavité ventriculaire? Un à deux centimètres cubes de lipiodol ordinaire sont injectés aussitôt



Lipiodol dans un gliome kystique intracérébral. — Au cours d'une trépanation exploratrice, on retire par ponction du cerveau du liquide xanthochromique. On injecte un demi-centimètre cube de lipiodol ascendant et un demi-centimètre cube de lipiodol descendant. Sur la radiographie, la cavité kystique apparaît donnant une image bien différente de l'image ventriculaire (fig. 22).

(1) SICARD, ROBINEAU et HAGUENAU, Injection de lipiodol ascendant et descendant dans un kyste gliomateux profond du cerveau (*Revue de neurologie*, 1926, II, 427). — LARUELLE et CHRISTOPHE, Kyste du lobe frontal gauche. Radio-diagnostic lipiodolé (*Journal de neurologie et de psychiatrie*, 1926).

par l'aiguille laissée en place et également un à deux centimètres cubes de lipiodol ascendant émulsionné.

Et quelques jours après l'opération, une radiographie permet de préciser la cavité ainsi injectée. Le lipiodol qui apparaît sur l'épreuve radiographique devient le meilleur guide localisateur pour une tentative d'extraction lors d'un second temps opératoire.

***

Ainsi, depuis plus de cinq années, nous nous sommes efforcés dans un grand nombre de cas, avec nos collaborateurs, de dénoncer et de localiser par les méthodes physiques ou biologiques, et surtout par les techniques lipiodolées, les compressions médullaire et cérébrales.

Or, tandis que la compression médullaire peut, grâce à ces nouveaux procédés d'investigation physique ou biologique, lipiodol, hyperalbuminose, radiographie, être diagnostiquée avec une certitude quasi absolue et beaucoup mieux et beaucoup plus précocement que ne saurait le faire la seule clinique (44 cas de tumeurs médullaires non tuberculeuses contrôlées opératoirement par Robineau), il n'en est malheureusement pas de même pour le diagnostic de la compression cérébrale. Ici, l'affirmation localisatrice par les méthodes physiques et biologiques s'est montrée précaire et imprécise. Et c'est à la clinique seule que, jusqu'à présent tout au moins, nous devons demander l'effort nécessaire pour localiser les tumeurs cérébrales, sans trop nous leurrer cependant sur ses réponses, qui restent trop souvent incertaines.

LES PROCÉDÉS RADIOLOGIQUES D'EXPLORATION EN GYNÉCOLOGIE

PNEUMO-PÉRITOINE — INSUFFLATION INJECTION OPAQUE INTRA-UTÉRINE

PAR

Claude BÉCLÈRE
Interne des hôpitaux de Paris.

Une grande partie des progrès de la médecine moderne est incontestablement due au perfectionnement des *méthodes d'examen*. En gynécologie, on s'est efforcé depuis une vingtaine d'années d'améliorer les moyens *diagnostiques*. Trois grandes méthodes sont nées successivement : le *pneumo-péritoine*, l'*insufflation tubaire*, l'*injection opaque* intra-utéro-tubaire. Actuellement, avec l'*exploration radiologique par injection intra-utérine de lipiodol*, nous avons à notre disposition une méthode d'examen simple, qui semble inoffensive et qui nous donne des renseignements très précieux pour le diagnostic gynécologique. Nous pensons qu'elle supplantera rapidement l'insufflation tubaire comme elle s'est déjà substituée au pneumo-péritoine.

Le pneumo-péritoine.

Sur une radiographie ordinaire du bassin, les organes génitaux internes de la femme se confondent avec les autres viscères pelviens dans une même ombre grise presque uniforme. Ils présentent en effet tous sensiblement la même opacité aux rayons de Rœntgen. Pour distinguer l'utérus et les trompes des organes voisins, il faut *créer des différences artificielles d'opacité*. Deux moyens s'offrent à nous : réaliser autour de l'organe à étudier une opacité *moindre* que la sienne, c'est le *pneumo-péritoine* ; créer à l'intérieur de l'organe une opacité *plus forte* que la sienne ; c'est l'*injection opaque*.

Donc, sur une image de pneumo-péritoine, les ombres de l'utérus et des trompes viennent se profiler sur le fond clair de l'atmosphère gazeuse très transparente qui les entoure : le *pneumo-péritoine* indique ainsi le *contour extérieur* des organes et rien que lui.

Sur une radiographie d'injection opaque, au contraire, ce sont les cavités utérine et tubaire qui, remplies de liquide très opaque, donnent une ombre très noire, tranchant fortement sur le fond gris du petit bassin. L'*injection opaque* dessine donc le contour *intérieur* des organes et rien que lui.

De ces deux procédés, c'est celui du pneumopéritoine qui a été réalisé le premier. Employé d'abord pour la grande cavité abdominale par Lorey en 1912, il a été appliqué à la gynécologie par Goëtze en 1918. Stein et Stewart en Amérique, puis Dyroff en Allemagne, perfectionnèrent beaucoup ce procédé d'examen, qui, à leur suite, fut étudié dans le monde entier, puis abandonné presque partout sauf par de rares auteurs aux États-Unis.

Dans les cas typiques, une belle image de pneumo-péritoine nous montre une ombre médiane qui est l'utérus, des deux côtés de laquelle partent des traînées sombres (les trompes) terminées contre le rebord du bassin osseux par une ombre ovalaire qui est celle de l'ovaire. Dans les cas de tumeurs pelviennes, il est souvent difficile de dire cliniquement si cette tumeur est utérine (en général fibrome) ou annexielle (en général kyste de l'ovaire). Dans ces cas, le pneumo-péritoine semble intéressant puisqu'il montre l'ombre de la tumeur. On voit ainsi si elle remplace l'ombre normale, médiane de l'utérus, ou bien si, latérale, elle coexiste avec une ombre utérine normale.

D'autre part, le pneumo-péritoine est la seule méthode d'examen capable de nous donner l'ombre de l'ovaire, donc, sa forme, son volume, son contour, et ce renseignement est important dans les cas où on suspecte une ovarite scléro-kystique ou une tumeur de l'ovaire.

Mais le pneumo-péritoine présente de nombreux désagréments : il faut ponctionner la paroi abdominale, insuffler un gaz dans la cavité péritonéale, donner à la malade une position ventrale et déclive particulièrement pénible, enfin exposer la patiente aux douleurs assez tenaces que donne le décollement du foie.

De plus, les dangers ne sont pas nuls. Case, Gartner, Joseph et d'autres ont eu des cas de mort. On a signalé des plaies de l'intestin, des emphysèmes sous-cutanés généralisés, même des infections péritonéales, et des embolies dues au passage des gaz dans les capillaires.

A vrai dire, avec une bonne technique, en employant un trocart à pointe mousse et l'acide carbonique, ces dangers peuvent être réduits au minimum et les statistiques de Dyroff, de Yung, de Mallet et de Coliez, de Sante le prouvent. Mais il reste toujours les désagréments, et les difficultés d'interprétation qui sont grandes. Aux ombres des organes pelviens s'ajoutent en effet les ombres du tube digestif, de la vessie, des ligaments normaux, des adhérences anormales et il est souvent difficile, même avec des vues stéréoscopiques, de répartir ces ombres en profondeur et de les attribuer à tel organe ou à telle formation pathologique.

Aussi, en fait, cette exploration a-t-elle été abandonnée partout. Pourtant récemment encore Stein et Arens la vantèrent, et Sante, resté fidèle à cet examen, dit en avoir fait plus de mille sans incident notable.

On verra plus loin combien l'injection intra-utérine de lipiodol est supérieure au pneumopéritoine gynécologique.

L'insufflation tubaire.

Un gynécologue américain, I.-C. Rubin, qui faisait des pneumo-péritoines, fut en 1919 frappé par les désagréments et les dangers de l'insufflation gazeuse *au travers* de la paroi abdominale. Il eut alors l'heureuse idée de faire pénétrer le gaz dans le péritoine par la *lumière naturelle des trompes*, en pratiquant une insufflation intra-utérine. Il y réussit dans un certain nombre de cas, mais pas dans tous. Les trompes oblitérées empêchaient en effet le passage du gaz. Il avait ainsi découvert un moyen *ingénieux* de vérifier la *perméabilité tubaire*. Dès lors, il abandonne l'étude du pneumo-péritoine ainsi réalisé et n'emploie plus sa méthode d'insufflation intra-utérine que pour le diagnostic de la perméabilité tubaire dans les cas de *stérilité*. Cette méthode d'*insufflation* ou méthode de Rubin s'est largement généralisée aux États-Unis ; en France, elle est étudiée, expérimentée et prônée par Douay et par ses élèves Lehmann et Wibaux.

L'insufflation tubaire et l'auscultation du passage intra-abdominal de l'air nous indiquent si une trompe est perméable ou si elle est obturée, et c'est tout. Elle ne nous indique pas le siège de l'obturation, et c'est précisément ce renseignement dont a besoin le chirurgien pour tenter de rétablir la perméabilité abolie. *Or, cette notion capitale du siège de l'obturation ne peut être fournie que par l'injection opaque.*

Mais, par contre, des insufflations répétées peuvent *décoller* des pavillons légèrement *agglutinés* et de nombreux auteurs ont signalé des *grossesses* après ces tentatives thérapeutiques. Les statistiques de Rubin, de Graff, de Douay donnent une moyenne de 10 p. 100 de grossesses par ce procédé.

Ces bons résultats thérapeutiques sont tout à fait en faveur de l'insufflation. Or, tout récemment, Carlos Heuser a traité des cas d'imperméabilité tubaire par des injections répétées de lipiodol, et quatre fois il a réussi à rétablir la perméa-

bilité. Deux de ses malades sont devenues enceintes quelque temps après. De même J. Dalsace et Mlle Francillon-Lobre ont récemment signalé un cas de grossesse après injection de lipiodol. Il est donc certain que l'injection opaque de lipiodol n'empêche pas les grossesses ultérieures et *il semble bien qu'elle puisse avoir la même action thérapeutique que l'insufflation tubaire.* Puisqu'il s'agit d'une simple action mécanique de déplissement, il est naturel de penser qu'on peut aussi bien l'exercer avec un liquide qu'avec un gaz.

Dans son important rapport sur la stérilité d'origine tubaire récemment présenté au Ve Congrès des gynécologues et obstétriciens de langue française, Douay étudie longuement les deux techniques (3). Il conclut en disant qu'il faut associer les deux méthodes : commencer par l'insufflation, et employer ensuite l'injection opaque si l'insufflation est douteuse ou si les trompes sont imperméables. *Pourquoi donc ne pas commencer tout de suite par l'injection opaque*, qui peut avoir le même rôle *thérapeutique* que l'insufflation et donne d'emblée, comme on va le voir, des renseignements beaucoup plus *nombreux* et plus *précis* ?

Les injections opaques.

Presque simultanément, en 1914, Cary en Amérique, Dartigues et Dimier en France, ont eu l'idée d'injecter dans l'utérus une solution de collargol, opaque aux rayons de Rœntgen. Sur la radiographie prise dans ces conditions, ils ont obtenu l'*image des cavités de l'utérus et des trompes.* La méthode de radio-diagnostic gynécologique par injection de substance opaque était née, mais elle a mis plus de douze ans à se développer. C'est qu'en effet, pendant dix ans, toutes les substances utilisées se sont révélées défectueuses. Le collargol, mal toléré par le péritoine, a provoqué des péritonites et des morts. Le bromure de potassium, le bismuth, plus inoffensifs, sont d'un emploi difficile. Bref, toutes ces diverses tentatives ne donnèrent pas de résultat pratique et furent abandonnées. Mais, en 1924, le professeur Sicard et Forestier vulgarisèrent les remarquables qualités d'*innocuité* et de *contraste* du *lipiodol.* Carlos Heuser, de Buenos-Ayres, pensa à l'utiliser en gynécologie, et le premier il obtint de très belles images d'injection de lipiodol dessinant très exactement les cavités de l'utérus et des trompes. Dès lors, les publications se multiplient, et nous citerons particulièrement en France les importants travaux de Mocquot et de Cotte. Rapidement cette nouvelle technique se propage dans le monde entier. Elle est actuellement étudiée en plus de *dix* pays différents et les travaux réalisés sont exprimés en plus de *cent publications.*

Personnellement, sur l'excellent conseil du Dr Antoine Béclère, notre père, nous avons eu la bonne fortune de pouvoir, dès 1925, étudier systématiquement ce nouveau procédé d'examen. Encouragé et aidé par nos maîtres, MM. les professeurs agrégés Raymond Grégoire et R. Proust, nous avons déjà pu réunir près de *cent vingt observations*, dont plus de la moitié vérifiées chirurgicalement. M. le Dr Darbois, chef du laboratoire de radiologie de l'hôpital Tenon, a pratiqué avec nous toutes les explorations radiologiques. C'est à sa compétence que nous devons les beaux clichés qui illustrent cet article. C'est l'expérience de ces observations cliniques, de ces examens radiologiques, de ces vérifications chirurgicales et de ces examens de pièces opératoires (examens macroscopiques, histologiques et contrôles radiologiques) que nous allons résumer brièvement ici. Nous insisterons surtout sur la *facilité* et l'*innocuité* de la méthode, les précieux *renseignements diagnostiques* qu'elle donne et les importantes *déductions thérapeutiques* qu'on en peut tirer.

I. Innocuité de la méthode. — La première chose à mettre en relief est la facilité et surtout la très grande innocuité de cette méthode d'examen. Sur près de 120 injections, tant à l'hôpital qu'en ville, *nous n'avons pas eu le moindre incident*, pas la moindre réaction péritonéale, pas le plus petit ennui. Et aucun des nombreux auteurs français qui actuellement emploient le lipiodol en gynécologie n'a encore signalé d'accident. Mocquot, dans un récent et important article de la *Presse médicale*, apporte une statistique d'environ 150 cas sans ennui. Cotte, au récent Congrès de gynécologie de Lyon, a dit avoir fait environ 150 injections sans incident. Voici donc déjà un total de 420 cas sans ennui, c'est déjà un chiffre important (1). Cette innocuité de l'injection de lipiodol est d'autant plus remarquable qu'elle a été souvent réalisée chez des malades ayant été antérieurement infectées. Chez 30 de nos malades il s'agissait de *salpingites*, récemment *refroidies*, chez lesquelles on pratiquait un examen radiologique pour savoir si on pouvait tenter une chirurgie *conservatrice.* Même dans ces

(1) Récemment Rubin a signalé 5 cas de réaction péritonéale, sans doute avec le lipiodol, mais ces observations ne sont pas encore publiées.

cas, l'injection de lipiodol est *admirablement tolérée* et nous n'avons jamais observé ni crise douloureuse à la suite de l'injection ni poussée de température, ni, *a fortiori*, de réaction péritonéale.

Ces excellents résultats sont certainement dus aux *qualités particulières du lipiodol.* Il est en effet saisissant d'*opposer* ces résultats aux désastres qu'a provoqués autrefois l'emploi du collargol et au cas de mort, récemment signalé en Allemagne, après une injection intra-utérine d'umbrénal.

Nous pouvons donc dire qu'il n'est pas indifférent d'employer telle ou telle substance, et qu'actuellement la *substance de choix* pour les *injections intra-utérines* semble nettement être le *lipiodol.*

II. **Renseignements fournis par l'examen.** — Le liquide opaque qui remplit tout l'espace disponible des cavités de l'utérus et des trompes nous donne trois ordres de renseignements :

Il indique la situation précise de ces organes ;

Il dessine la forme exacte de leurs cavités ;

Il renseigne sur la contractilité de leurs parois.

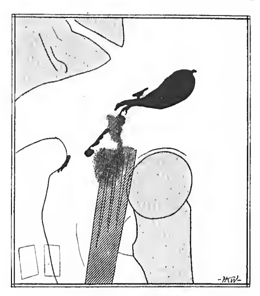
1° **Utérus.** — La *cavité utérine normale* vue de *face* (fig. 1) donne une large ombre triangulaire



Utérus normal de face (fig. 1).

à base supérieure et à sommet inférieur, isthmique. Dans les cas de *flexion utérine,* en avant ou en arrière, l'ombre se modifie. Le triangle utérin est *inversé,* le sommet est en haut, la base est vers le pubis (fig. 3). Mais le *profil* donne l'angle exact de flexion du corps sur le col. Sur la figure 4 l'utérus, en rétroflexion très prononcée, est presque au contact du sacrum.

Voyons maintenant les renseignements que



Utérus normal de profil (fig. 2).

donne l'étude de cette ombre dans les cas anormaux :

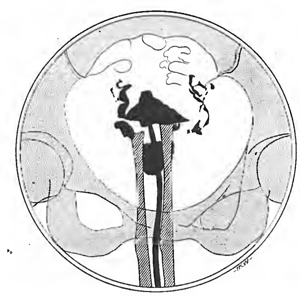
a. Siège de la cavité utérine. — Dans les cas de *tumeurs pelviennes,* avec le simple palper combiné au toucher et même l'hystérométrie, il est difficile de savoir où est l'utérus. C'est là pourtant un élément essentiel du diagnostic différentiel surtout entre *fibrome et kyste.* Et c'est précisément ce renseignement que nous fournit l'examen radiologique par injection opaque *en nous situant exactement l'ombre de la cavité utérine dans l'ensemble de la tumeur palpable.*

b. Forme et volume de la cavité utérine. — Voilà une donnée très importante, surtout pour le diagnostic des *fibromes* et que nous essayons d'apprécier avec l'hystérométrie. Mais combien plus précise est l'injection opaque qui, sur les vues de face et de profil, nous dessine la forme exacte de *toute la cavité utérine.* Nous pouvons ainsi apprécier non seulement sa longueur, sa largeur, son épaisseur, mais encore sa forme et son contour. Le seul examen du cliché nous permet de dire si la cavité utérine est *normale* ou *pathologique.*

D'un seul coup d'œil nous reconnaissons la petite cavité d'un utérus *infantile* (fig. 5) ou la forme en V d'un utérus ***didelphe*** (fig. 6) ou d'un utérus *double* (fig. 7). Une ombre cavi-

taire très agrandie et déformée est tout à fait caractéristique, c'est celle d'un *fibrome* (fig. 8).

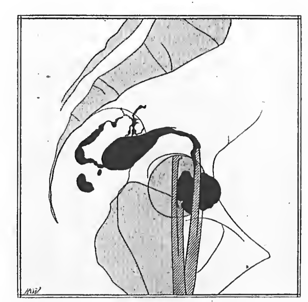
Un quelconque de ces aspects typiques permet



Utérus rétrofléchi de face (fig. 3).

d'affirmer un diagnostic que la clinique permettait seulement de soupçonner, ou quelquefois même de *rectifier* un diagnostic clinique *erroné*.

c. CONTOUR DE LA CAVITÉ UTÉRINE. — L'aspect



Utérus rétrofléchi de profil (fig. 4).

du contour interne de l'utérus nous renseigne sur l'état de sa paroi et de sa muqueuse. C'est là une notion très précieuse, particulièrement dans les cas de *métrorragies*, et sur laquelle la clinique et même le curettage ne nous renseignent que très imparfaitement.

Une ombre à contour net, régulier, normal, aussi bien de face que de profil, correspond à un utérus à paroi saine ou peu altérée. Si au contraire en un point le contour de l'ombre est anormal, et présente soit une *zone irrégulière et déchiquetée*, soit une *image lacunaire*, c'est qu'il y a là une *lésion locale* qui fait obstacle à l'injection opaque (fig. 9).

Ces altérations de contour nous révèlent donc qu'il existe une lésion locale, et nous en précisent



Utérus infantile (fig. 5).

le siège exact et l'étendue. C'est là un renseignement très important, que la clinique est impuissante à nous donner, et que le curettage peut fort bien méconnaître.

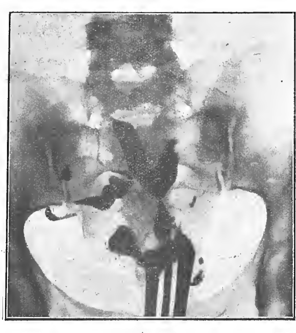
d. CONTRACTILITÉ DE L'UTÉRUS. — Quand, dans un utérus au *col bien obturé*, on injecte *sous pression* un liquide opaque, on constate que certains utérus se *contractent* de façon tout à fait *excessive* sur cette injection qui les dilate. Jusqu'ici nous avons vu cette contractilité anormale coïncider avec des *causes locales d'irritation muqueuse* : rétention placentaire (fig. 10) ou noyaux fibreux sous-muqueux. Cette contractilité excessive semble donc un signe avertisseur d'une lésion d'irritation locale.

On voit donc la richesse des renseignements que donne sur l'utérus l'examen radiologique par injection opaque. Il nous indique le *siège exact de la cavité utérine*, nous *précise sa forme, normale ou pathologique*, et *révèle sur ses parois l'existence d'une lésion locale*.

2° **Les trompes.** — Les renseignements que

donne l'injection opaque sur l'état des *trompes* sont encore plus importants, *car aucun autre mode d'examen, même l'insufflation, n'est capable de les fournir.*

La substance opaque dessine toute la lumière des trompes depuis leur origine utérine jusqu'à



Utérus didelphe (fig. 6).

leur *orifice péritonéal* (fig. 11). Elle montre ainsi leur siège, leur longueur, leur calibre. On voit donc si la lumière de la trompe est normale et facilement perméable de bout en bout. Dans les cas où la cavité tubaire est obturée, on voit exactement quelle portion est restée perméable et le point précis où siège l'oblitération.

Cette notion nouvelle du siège exact de l'obturation va désormais guider utilement toute la chirurgie tubaire.

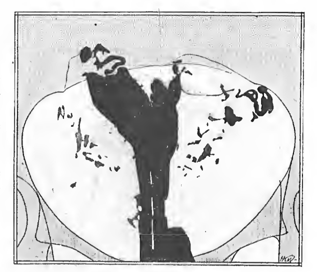
Dans les cas de *stérilité*, c'est l'injection opaque qui permet un diagnostic précis et surtout qui précise les indications de la *chirurgie réparatrice.* Le chirurgien, sachant exactement où la trompe est obturée, voit quelle intervention il doit pratiquer pour lever l'obstacle qui obture la trompe. C'est ainsi que Cotte le premier, puis Mocquot, Gosset ont pu, guidés par l'injection opaque, rétablir des perméabilités tubaires abolies.

Dans les cas de *salpingites* moyennes et légères, c'est l'injection opaque qui permet de poser les indications opératoires et qui guide les tentatives de *chirurgie conservatrice.*

On voit donc l'importance considérable de l'injection opaque en pathologie tubaire et en chirurgie tubaire, conservatrice et réparatrice. On voit facilement aussi sa *supériorité sur l'insufflation tubaire* qui est incapable de préciser le point oblitéré. Or c'est précisément cette notion du *siège de l'oblitération* qui est indispensable pour poser les *indications thérapeutiques.*

L'ombre filiforme de la cavité tubaire se présente sur les clichés sous la forme d'une mince ligne noire qui part de la corne utérine (fig. 12), s'étend transversalement en dehors puis s'infléchit vers le bas et se continue insensiblement par d'autres ombres plus larges. Le diagnostic de la perméabilité tubaire n'est pas toujours possible sur un *seul* cliché. Il est en effet souvent difficile de dire immédiatement si les ombres observées sont en péritoine *libre* ou dans un pavillon *obturé* et *dilaté.* Il faut, dans tous les cas douteux, pratiquer une radiographie de contrôle vingt-quatre heures après. Cette *épreuve de contrôle* indiquée par Cotte et excellente et nous ne saurions trop la recommander. *Seul l'examen comparatif du cliché de l'injection et du cliché de contrôle fait vingt-quatre heures après, permet dans les cas difficiles (et ils sont fréquents) un diagnostic sérieux de la perméabilité.* On voit ainsi que l'obturation au *pavillon* est fréquente; elle coexiste quelquefois avec une *dilatation kystique* de la trompe (fig. 13).

L'obturation *isthmique* est plus rare, elle coïncide quelquefois avec un *hydro-salpinx fermé.*



Utérus double (fig. 7).

Enfin l'oburation à la *corne* même de l'utérus est assez fréquente (fig. 14) et facile à diagnosti-

quer, elle est quelquefois due à un petit adénomyôme de la paroi.

III. Indications et contre-indications. — De la richesse des renseignements fournis par cet examen, on peut aisément conclure que les *indications* de cette exploration sont nombreuses. Elles comprennent la majorité des cas de gynécologie. Comme nous l'avons montré dès 1925, avec MM. Grégoire et Darbois (4) l'examen radiologique est particulièrement indiqué dans :

l'étude de la perméabilité tubaire ;
le diagnostic des tumeurs pelviennes ;
la recherche des causes de métrorragies.

Nous verrons plus loin combien le diagnostic est facilité dans ces cas et quelles précieuses indications thérapeutiques on en peut tirer.

Quant aux *contre-indications*, elles sont rares : c'est d'abord et avant tout le moindre soupçon de *grossesse* ; c'est ensuite, bien entendu, un *état fébrile* net, une *réaction péritonéale caractérisée* ou une *hémorragie utérine* importante. Mais ni les petites métrorragies, ni l'existence d'une métrite ou de lésions salpingiennes refroidies ne constituent pour nous une contre-indication et nous n'avons jusqu'ici pas eu le moindre ennui dans aucun des nombreux cas de ce genre que nous avons examinés.



Néoplasme du corps (fig. 9).

IV. Résultats diagnostiques et déductions thérapeutiques. — Etude de la perméabilité tubaire. — 1° Dans les cas de *stérilité persistante*, l'examen radiologique est absolument *indispensable*, puisque, seul, il renseigne sur l'état anatomique exact des cavités utérine et surtout tubaires.

L'injection de l'*utérus* précise le degré de développement de l'*utérus infantile* et révèle l'existence d'*un utérus bifide* ou d'un *utérus double*.



Fibrome (fig. 8).

L'injection des *trompes* montre si elles sont perméables ou si elles sont oblitérées. *La connaissance précise du siège de l'oblitération permet de tenter une opération réparatrice logique.*

Si l'oblitération siège au pavillon, on pourra se contenter de faire une *salpingolysis* ou une *salpingostomie* suivant les cas. Au contraire, si la trompe est obturée à la *corne*, il faut pratiquer une *réimplantation tubo-utérine*.

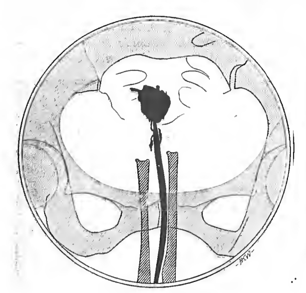
En cas d'oblitération au *pavillon*, on pourra, comme l'a fait avec succès Carlos Heuser, tenter de rétablir la perméabilité par des injections de lipiodol répétées et pratiquées sous des *pressions croissantes*, comme on le faisait avec l'insufflation.

C'est pour toutes ces raisons, qu'avec notre maître M. Proust (6) nous avons pu dire que l'examen radiologique par injection intra-utérine de lipiodol est le *procédé d'examen de choix de la stérilité féminine persistante.*

2° En présence d'une *salpingite* moyenne, subaiguë ou chronique, il est important de connaître l'état anatomique des *cavités tubaires* pour poser les indications thérapeutiques.

Si, malgré une poussée aiguë, les trompes sont

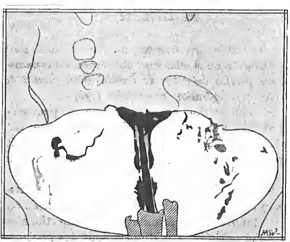
demeurées *perméables*, comme cela se voit assez souvent dans les salpingites *puerpérales*, c'est une



Rétention placentaire (fig. 10).

indication à l'*abstention opératoire* et au traitement médical.

Lorsqu'une seule trompe est oblitérée, et que

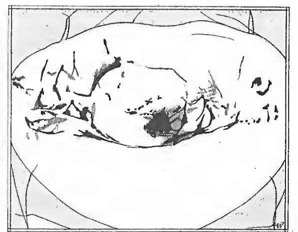


Perméabilité bilatérale (fig. 11).

l'autre reste perméable (fig. 15), si l'utérus n'est pas trop infecté, il est indiqué de tenter une *opération conservatrice*, une *salpingectomie unilatérale*.

Enfin, si les *deux trompes* sont oblitérées, on sera le plus souvent contraint à l'hystérectomie. Et l'aspect de la cavité utérine, suivant qu'il fera ou non craindre de la métrite du corps, pourra faire choisir entre *hystérectomie fundique* et *hystérectomie subtotale*.

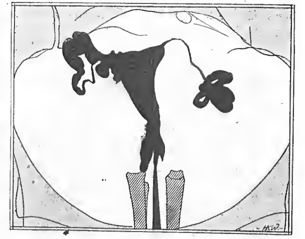
On voit donc tout l'intérêt de l'injection intra-utérine de lipiodol pour les indications de la *chirurgie tubaire conservatrice*, comme, avec notre maître, M. Proust, nous l'avons récemment



Perméabilité bilatérale. Épreuve de contrôle (fig. 12).

montré au Congrès de chirurgie (6), par quelques observations typiques.

Diagnostic des tumeurs pelviennes. — Ici encore le radio-diagnostic rend de grands services, car souvent du diagnostic dépend le traitement : Est-ce certainement un *kyste de l'ovaire*? il faut

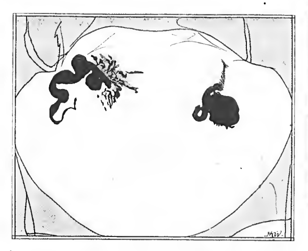


Dilation kystique bilatérale des trompes (fig. 13).

intervenir *chirurgicalement* et le plus tôt possible. Est-on sûr que c'est un *fibrome*? on peut choisir, en toute connaissance de cause, entre la *chirurgie* et les *radiations*.

Or, la majorité des *fibromes* donne une image très *typique : la cavité utérine est le plus souvent à la fois agrandie et déformée* (fig. 16) ; plus rare-

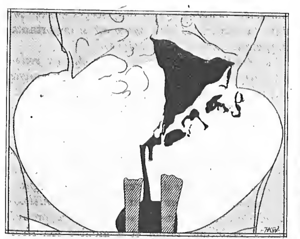
ment, elle est *déformée et diminuée*. Enfin, dans les cas rares où la cavité utérine est sensiblement normale, elle est presque toujours *bien*



Dilatation kystique bilatérale des trompes (épreuve de contrôle (fig. 14).

centrée dans le contour de la tumeur palpable (fig. 17).

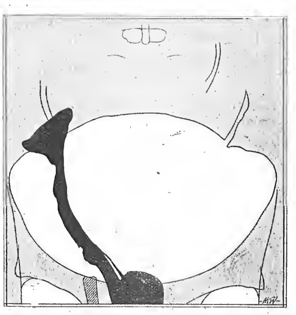
Les autres tumeurs pelviennes, *kystes et hydrosalpinx*, s'accompagnent d'une *cavité utérine de dimensions et de forme normales*. Elle est, de



Perméabilité unilatérale (fig. 15).

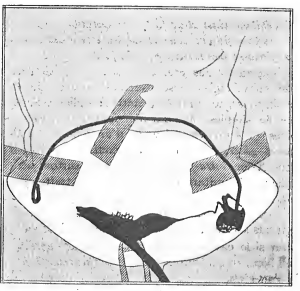
plus, généralement *rejetée à la périphérie de la tumeur* (fig. 18). Enfin, lorsque la *déviation utérine* est très importante, il s'agit le plus souvent d'une tumeur *incluse* ou *enclavée*.

On voit que, pour ces tumeurs pelviennes, il est très important d'avoir à la fois l'*ombre de la cavité utérine* et le *contour extérieur de la tumeur*. On peut associer l'injection opaque à un pneumopéritoine (Carlos Heuser). Mais nous préférons de beaucoup la méthode simple et anodine du



Fibrome typique (fig. 16).

fil de plomb : un fil métallique placé sur le tracé cutané de la tumeur palpable donne sur le cliché une ombre linéaire. On obtient ainsi à la fois,

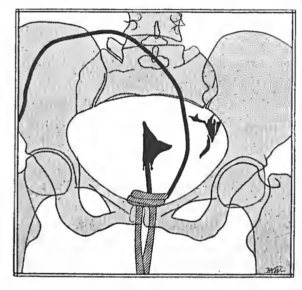


Fibrome cerclé (fig. 17).

par le fil de plomb le contour *extérieur* de la tumeur et par l'injection opaque le contour *intérieur* de la cavité utérine. On voit ainsi très faci-

lement si la cavité utérine est *centrée* dans la tumeur ou rejetée à sa *périphérie.*

C'est ainsi qu'avec MM. Grégoire et Darbois, nous avons montré (4) que ces aspects bien particuliers des tumeurs pelviennes permettent, dans la majorité des cas, de contrôler ou même de rectifier le diagnostic clinique et, par conséquent, de mieux poser les indications thérapeutiques.



Kyste de l'ovaire cerclé (fig. 18).

On évitera ainsi et de faire des opérations exploratrices pour fibrome et de traiter par erreur des kystes de l'ovaire par la rœntgenthérapie.

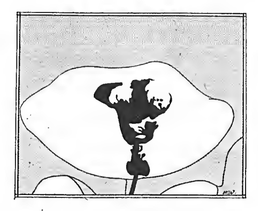
Diagnostic des métrorragies. — L'existence de métrorragies pose, surtout autour de la *ménopause*, un problème souvent difficile. Sont-ce de simples troubles fonctionnels, ou désordres vasculaires, relevant d'un simple *traitement général*, ou bien, au contraire, y a-t-il une lésion *intra- utérine*, polype ou surtout néoplasme nécessitant impérieusement un traitement *local* ?

Dans ces cas, l'examen radiologique rend de grands services, car il va précisément nous montrer si la cavité utérine est sensiblement *normale* ou bien, au contraire, s'il y existe une *lésion locale caractérisée.*

Si on trouve une ombre utérine à contour *net*, régulier, normal, tant sur la vue de face que sur la vue de profil, c'est qu'il n'y a pas de lésion locale nette, et il est légitime de tenter un traitement *médical.*

Si, au contraire, on constate un *contour irrégulier*, anormal, une *image lacunaire*, c'est qu'il existe une *lésion locale* qu'il faut traiter.

Dans ces cas de métrorragies, autour de la quarantaine, on craint toujours l'existence d'un *néoplasme du corps :* celui-ci se révèle presque



Néoplasme du corps (fig. 19).

toujours par une image *irrégulière, déchiquetée, lacunaire* (fig. 19). Cet aspect est si fréquemment dû à un néoplasme que, quand on le constate, il est légitime de conseiller d'emblée une *hystérectomie totale.* A vrai dire, quelques lésions rares, comme une multiplicité de petits fibromes sous-muqueux ou des proliférations villeuses de la muqueuse, peuvent donner des aspects analogues. Mais, là encore, la lésion locale est si importante qu'il vaut mieux enlever l'utérus.

Les *polypes utérins*, les *noyaux fibreux sous-muqueux* se révèlent par un contour localement irrégulier, et quelquefois par une image lacunaire.

La *rétention placentaire* donne une image *lacunaire unique* avec souvent une *contractilité* musculaire tout à fait excessive et anormale.

D'ailleurs, en présence d'une lésion *locale* révélée par une irrégularité de contour ou une image lacunaire, le seul moyen d'avoir un diagnostic certain est de pratiquer un examen *histologique.* Comme l'examen radiologique a prouvé qu'il y avait une *lésion* et a montré son *siège exact*, il est facile de donner un coup de *curette* au *bon endroit* et d'avoir ainsi certainement un examen *histologique* de la *zone malade.*

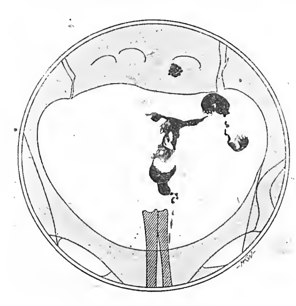
On voit donc les services que rend l'examen radiologique en nous montrant s'il y a ou non une lésion *locale*, et si, elle existe, *en guidant avec certitude la biopsie qui seule en indiquera la nature histologique, bénigne ou maligne.*

V. Technique. — Cet examen doit être pratiqué en *collaboration intime du gynécologue et*

du radiologiste. Il est prudent de maintenir les malades *étendues* quelques heures après l'examen. C'est donc une exploration qu'il vaut actuellement mieux pratiquer à l'hôpital ou dans une clinique.

Il est, croyons-nous, nécessaire de n'utiliser que le lipiodol français, qui, jusqu'à présent, s'est montré de beaucoup le meilleur des liquides opaques.

Il est indispensable de pratiquer l'injection *sous pression,* avec un *col bien obturé,* et nous



[Polype intra-cavitaire (fig. 20).

avons montré qu'il était *tout à fait utile de mesurer et de contrôler la pression pendant toute l'injection* (1), comme nous le faisons avec notre *hystéro-manomètre.*

Personnellement, nous pensons que la méthode d'injection la plus *sûre* et la plus *simple* est celle des *sondes souples de gomme,* de différents calibres. C'est la technique qui est applicable dans le plus grand nombre de cas et avec le plus de chance de réaliser une bonne injection. Nous pensons que les sondes rigides doivent être réservées aux cols normaux, et aux cas où on peut placer la sonde, la malade déjà installée sur la table radiologique.

L'injection doit être faite au laboratoire de radiologie *sous contrôle radioscopique.* Une fois l'injection jugée suffisante, on fixe son aspect en prenant des radiographies non seulement *de face,* mais encore *de profil.* Les radiographies stéréoscopiques de face, surtout dans les cas de *tumeurs* pelviennes, sont particulièrement démonstratives.

Enfin, deux points particuliers de technique sont particulièrement importants : l'emploi du *procédé du fil de plomb* pour les tumeurs pelviennes, et l'*épreuve de contrôle,* vingt-quatre heures après, dans l'étude de la perméabilité.

La mise en place de la sonde, l'examen radiologique complet, l'étude des clichés fraîchement développés prennent en tout une heure au maximum.

Conclusions.

De cette rapide revue générale, on peut conclure que l'injection opaque est de beaucoup préférable au pneumo-péritoine et à l'insufflation tubaire.

L'examen radiologique par *injection intra-utérine de lipiodol* est une exploration *facile* et qui jusqu'à présent semble tout à fait *inoffensive.* Il donne sur l'état anatomique de la lumière des trompes et sur la cavité utérine des renseignements si précieux qu'il mérite vraiment d'entrer dans la *pratique courante* : il semble *indispensable* dans tout examen complet de *stérilité féminine* persistante, avant toute tentative de *chirurgie tubaire réparatrice* et avant toute intervention de *chirurgie tubaire conservatrice.* Il est très précieux dans les cas difficiles de diagnostic entre *fibrome* et *kyste.* Et il rend de très grands services dans l'étude des cas de *métrorragies.*

Déjà, dans tout cas un peu difficile de gynécologie, on peut dire que l'examen n'est pas complet, si aux explorations habituelles on n'a pas ajouté l'examen radiologique par injection intra-utérine de lipiodol (1).

Ouvrages à consulter. — 1. CLAUDE BÉCLÈRE, Technique de l'injection intra-utérine de lipiodol en radio-diagnostic gynécologique (*Bull. de la Soc. d'obst. et de gyn. de Paris,* n° 5, mai 1927, p. 313).

2. G. COTTE et P. BERTRAND, L'exploration radiologique de l'utérus et des trompes (*Gyn. et Obst.,* t. XIV, n° 2, août 1926).

3. E. DOUAY, La stérilité d'origine tubaire (*Gynéc. et Obst.,* t. XVI, n° 2, août 1927, p. 126).

4. R. GRÉGOIRE, CLAUDE BÉCLÈRE et DARBOIS, Examen radiologique de l'utérus et des annexes (*Journ. de chirurgie,* t. XXVII, n° 16, juin 1926, p. 688). — Du radio-diagnostic en gynécologie (*Journ. de radiologie et électrologie,* t. XI, n° 1, janvier 1927, p. 1).

(1) L'hystéro-manomètre est construit par Boulitte.
Les sondes de gomme sont préparées par Delamotte-Plisson.
La pince porte-sonde pour cols normaux est fabriquée par Collin.

5. P. MOCQUOT et R. BUREAU, L'examen radiologique de l'utérus et des trompes par l'injection d'huile iodée (*Presse médicale*, 14 décembre 1927, p. 1525).

6. R. PROUST et CLAUDE BÉCLÈRE, Du diagnostic de la stérilité chez la femme (*Gynéc. et Obst.*, t. XVI, n° 4, octobre 1927). — De l'importance de l'examen radiologique par injection de lipiodol dans la chirurgie tubaire (*XXXV*e *Congrès français de chirurgie*).

7. WINTZ et DYROFF, *Das Pneumo-peritoneum in der Gynäkologie*, Georg. Thieme Verlag, Leipzig.

LES INDICATIONS RESPECTIVES DE LA RADIOTHÉRAPIE ET DU TRAITEMENT CHIRURGICAL DANS LE GOITRE EXOPHTALMIQUE

PAR

Paul SAINTON

Médecin de l'Hôtel-Dieu.

« L'intervention chirurgicale (dans le goitre exophtalmique), dit de Quervain, est considérée comme le seul remède par des chirurgiens quelque peu exclusifs et comme un anachronisme par certains représentants de la médecine interne. » Parmi les moyens thérapeutiques opposés au traitement chirurgical, le principal est certainement la radiothérapie. Est-il possible à l'heure actuelle de fixer d'une façon certaine leurs indications respectives?

La question ne se pose point, lorsqu'on se trouve en présence de ces formes légères, incomplètes, souvent éphémères de syndrome basedowien, qui se produisent si souvent chez les femmes à l'occasion d'une phase de la vie génitale, puberté ou ménopause, ou qui ne sont qu'une manifestation congestive ou qu'un épisode d'une lésion thyroïdienne due à une infection aiguë ou chronique.

Pour que l'on ait recours à l'intervention radiothérapique ou chirurgicale, il faut que la symptomatologie soit nette, que les symptômes soient durables, récidivants ou graves. Il n'est pas inutile d'insister sur ces épithètes, en raison de la tendance actuelle à élargir le cadre du goitre exophtalmique et à qualifier de ce nom la poussée la plus minime de basedowisme, qui cède spontanément ou consécutivement à un traitement purement médical.

C'est dans les syndromes basedowiens moyens ou graves présentant de la tachycardie, du tremblement, des troubles oculaires, des troubles du métabolisme, des troubles psychiques notables et enfin une tumeur thyroïdienne appréciable, qu'il y a lieu de discuter l'emploi de la radiothérapie ou l'intervention opératoire.

Ces deux méthodes se proposent un même but, c'est de diminuer l'hypersécrétion ou l'hyperdyssécrétion qui est à la base du goitre exophtalmique. La diminution de la sécrétion est obtenue dans le premier cas par la destruction d'un certain nombre de cellules glandulaires par les rayons X, dans le second soit par la restriction de l'apport sanguin amenant une diminution de l'activité glandulaire (ligature d'une ou de plusieurs artères thyroïdiennes), soit par la suppression par exérèse d'une portion plus ou moins étendue de la glande (thyroïdectomie partielle, lobectomie).

Dans la pratique, le syndrome basedowien se présente dans deux conditions très différentes : 1° un syndrome primitif dans lequel les symptômes basedowiens sont à peu près contemporains, le goitre exophtalmique vrai, le goitre exophtalmique des neurologistes ; 2° un syndrome où le goitre précède pendant un temps plus ou moins long le syndrome basedowien, le goitre basedowifié, l'adénome toxique de Plummer.

Cette distinction est très importante, car elle nous permettra de poser nettement une indication thérapeutique, quand les caractères de chaque variété seront bien établis.

1° Le **goitre exophtalmique vrai** est caractérisé par une hypertrophie en masse qui se confond avec la glande, en reproduit la forme, en a la consistance uniforme, parfois légèrement granuleuse, s'accompagne de battements vasculaires plus ou moins accentués et toujours d'un thrill perceptible au doigt. Les symptômes nerveux, l'asthénie, l'amaigrissement, les troubles du métabolisme basal sont très marqués. Cette forme serait la conséquence non seulement de l'hyperthyroïdisme, mais encore d'une adultération de la sécrétion thyroïdienne.

2° Le **goitre basedowifié**, adénome toxique de Plummer, serait le type de l'hyperthyroïdisme pur. Dans l'immense majorité des cas, le goitre n'est pas diffus ; il est tumoral. La tumeur est kystique, solide avec un seul noyau (goitre nodulaire), à noyaux multiples agglomérés (goitre adénomateux multinodulaire). Il s'agit donc d'une formation, entourée de tissu thyroïdien, mais séparée de lui par une capsule si elle est unique, ou de formations multiples séparées par une enveloppe propre, mais réunies dans une même membrane. Il en résulte donc que dans le goitre basedowifié la tumeur a une forme propre, indépendante du corps thyroïde, qu'elle est asymétrique, qu'elle est irrégulière, bosselée, de

consistance inégale, qu'elle altère la conformation générale de la glande. Exceptionnellement le goitre est diffus. Mais, dans tous les cas, les symptômes cardio-vasculaires et nerveux sont moins accentués que dans le goitre exophtalmique vrai, le thrill et les battements des vaisseaux n'existent point.

Le goitre préexiste toujours ; l'évolution se fait en deux périodes : une période de goitre simple, une période de basedowification.

L'examen de la région thyroïdienne et surtout le palper sont donc d'un grand secours pour aider, en dehors des signes généraux, à préciser la variété de goitre exophtalmique présentée par le malade.

Lorsque le goitre est basedowifié, lorsqu'il est tumoral, il faut l'enlever, qu'il s'agisse d'une tumeur liquide (kyste), d'une tumeur solide (adénome, uni ou multinodulaire), d'une tumeur à la fois solide et liquide (adénome kystique). La radiothérapie n'a aucune action sur les kystes, elle peut y provoquer des réactions inflammatoires ; son efficacité sur les adénomes est temporaire.

Cette première variété appartient donc en entier à la chirurgie ; comme l'a dit très justement Sébileau, les dangers opératoires ne sont guère plus sérieux que dans le goitre simple, les phénomènes d'intoxication due à l'hyperthyroïdisme sont en général modérés.

Lorsqu'il s'agit d'un goitre exophtalmique vrai, suivant la définition que nous en avons donnée, la radiothérapie et la chirurgie peuvent être mises en parallèle et comptent chacune des succès : avant d'essayer de conclure, il est indispensable de comparer leurs avantages et leurs inconvénients respectifs.

* * *

A. **La radiothérapie** peut être appliquée suivant deux modes ; on peut utiliser des grosses doses espacées de trois à quatre semaines, ou, comme on le fait en général en France, suivant la technique de Béclère, Delherm, Zimmern, Maingot, les doses moyennes à intervalles rapprochés, en faisant des irradiations hebdomadaires.

Les statistiques récentes sont unanimes sur l'efficacité des rayons ; Siedmann (de Munich) annonce 95 p. 100 d'améliorations ; Schuler et Ronchery, 50 p. 100 de guérisons, 25 p. 100 d'améliorations ; Marcel Labbé et ses collaborateurs, 17 améliorations sur 18 malades ; Lucien et Parisot et moi-même, amélioration dans 85 p. 100 des cas ; dans 10 p. 100, j'ai observé des guérisons durables. Il y a des cas qui paraissent réfractaires. Les accidents nous ont toujours paru minimes ; cependant, dans certains cas rares, les applications trop répétées des séances ont donné lieu à des scléroses thyroïdiennes assez accentuées, à la production de viroles thyroïdiennes.

Quels sont les avantages de la radiothérapie? C'est une thérapeutique, facile à appliquer, à laquelle les malades se soumettent sans l'émotion qui se manifeste chez eux à l'annonce d'une intervention sanglante. Elle peut se combiner avec la galvano-faradisation.

Quels reproches lui a-t-on adressés? Le premier et le plus important de tous est celui d'être un moyen aveugle, à action imprécise, d'un dosage rigoureux impossible, d'avoir un effet lent.

Le second est de dépasser le but que l'on se propose et d'amener du myxœdème par atrophie de la glande ; très exceptionnellement, comme dans le cas de Marcel Labbé, la radiothérapie a provoqué de l'insuffisance parathyroïdienne se manifestant par de la tétanie.

Les chirurgiens (de Quervain, Bérard), qui ont fait le procès de la méthode, l'accusent : 1° de provoquer des troubles trophiques de la peau, consistant en troubles pigmentaires, productions de télangiectasies disgracieuses ; ils insistent sur ce fait, c'est qu'il ne s'agit point seulement de préoccupations esthétiques, mais qu'il y a diminution de la vitalité des tissus, s'il y avait lieu d'intervenir sur la région thyroïdienne ; 2° de provoquer des troubles nécrotiques plus profonds, nécrose de la trachée, qu'il est facile d'éviter avec la technique actuelle ; 3° enfin et surtout d'agir sur la zone des récurrents et de provoquer des adhérences. C'est une erreur, dit de Quervain, de croire avec Seymour et Means qu'après la radiothérapie les difficultés et les risques opératoires sont moindres ; ils sont au contraire considérablement augmentés. Les adhérences dépassent tout ce que l'on peut trouver dans le goitre basedowien vierge et sont comparables à celles qui sont produites par une intervention chirurgicale antérieure déjà lointaine.

Enfin, dans certains cas, une radiothérapie mal appliquée a provoqué des réactions congestives s'objectivant par de l'hyperthyroïdisme aigu.

* * *

Quels sont, en parallèle, les résultats de la chirurgie? En quoi consiste l'intervention chirurgicale? Deux opérations ont été préconisées.

1° La **ligature** d'une ou habituellement de deux

ou trois artères thyroïdiennes ; elle a pour but d'amener une diminution de volume de la glande. J'ai eu l'occasion de la faire pratiquer plusieurs fois ; elle a toujours amené une régression des symptômes et même la guérison. Ses avantages sont son innocuité, la facilité de la pratiquer sous anesthésie locale, l'absence de tout choc opératoire ; ses inconvénients sont d'amener des résultats temporaires ou insuffisants.

Aussi les chirurgiens ne la considèrent que comme le premier stade d'une intervention plus complète, d'une thyroïdectomie partielle. Elle a cependant ses indications chez des sujets âgés ou cachectiques.

2° **La thyroïdectomie partielle** est, pour nombre de chirurgiens, le seul moyen d'amener une régression vraiment permanente et durable du goitre exophtalmique. Elle en constituerait le traitement radical et serait suivie d'une sédation rapide des symptômes.

Le grand reproche qui a été fait à l'intervention chirurgicale est sa gravité : les premières thyroïdectomies partielles ont amené des désastres soit au cours de l'intervention, soit dans les jours suivants. Les basedowiens supportent mal la chloroformisation, et la mort subite, que l'on a attribuée à la persistance ou à la reviviscence du thymus si fréquentes chez eux, n'a pas été exceptionnelle. Enfin des accidents toxiques sont survenus dans certains cas après l'intervention. Aussi certains médecins ont-ils exclu complètement l'intervention opératoire du traitement du goitre exophtalmique.

Depuis les techniques chirurgicales se sont perfectionnées et l'on peut dire qu'à l'heure actuelle les risques de l'intervention sont relativement minimes. Cela tient à ce que les chirurgiens ont compris que l'état psychique des basedowiens les exposait à des phénomènes de choc, que des précautions pré-opératoires étaient indispensables, qu'ils devaient être soumis après l'intervention à un traitement médical ; l'anesthésie locale seule ou combinée à une anesthésie générale légère au protoxyde d'azote est presque exclusivement pratiquée, enfin la technique opératoire elle-même a été perfectionnée.

La mortalité est bien moindre qu'auparavant ; les statistiques extrêmes donnent un minimum de mortalité de 1,5 p. 100 entre les mains de Crile et de 9,5 p. 100 d'après les statistiques de Fritz-Liebig (de Berlin).

Les reproches qui peuvent être adressés au traitement chirurgical, en dehors du risque opératoire, sont semblables à ceux que l'on a faits à la radiothérapie.

Comme elle, il manque de précision, car il est impossible de savoir quelle est la quantité de tissu thyroïdien qui doit être enlevée. Crile, en effet, est obligé de procéder par étapes : ligature des artères thyroïdiennes, lobectomies partielles successives. Elle ne met pas complètement à l'abri des récidives : comme la radiothérapie, elle peut amener du myxœdème. De Quervain insiste sur l'intérêt qu'il y a à ne pas administrer trop tôt de l'extrait thyroïdien, si cette éventualité se produit : la dépression fonctionnelle de la glande pouvant n'être que temporaire et suivie d'une exacerbation.

***

En résumé, le goitre basedowifié, goitre tumoral, adénome toxique de Plummer, appartient en entier à la chirurgie.

Le goitre exophtalmique vrai, diffus, vasculaire, dans un très grand nombre de cas ressort de la radiothérapie. Crile lui-même la range au point de vue de son efficacité entre la ligature des artères thyroïdiennes et la thyroïdectomie partielle. Le traitement chirurgical donne des résultats plus complets, plus rapides, les risques en sont plus grands. Il faudra donc tenir compte, avant de choisir entre les deux méthodes, de l'âge, de l'état social du malade désireux d'obtenir un résultat immédiat, de l'état de sa nutrition et de son cœur. Le traitement radiothérapique, s'il est institué, ne devra pas être indéfiniment prolongé ; s'il ne réussit pas, il ne faut pas s'obstiner : il peut constituer une gêne pour une intervention ultérieure indispensable. Le traitement chirurgical sera fait non seulement avec une technique rigoureuse, mais accompagné d'une préparation médicale pré-opératoire et d'un traitement post-opératoire. Ainsi seront diminués les risques qui le font repousser systématiquement par la plupart des malades.

TRAITEMENT DE L'HYPERCHLORHYDRIE ET DE L'ULCÈRE DE L'ESTOMAC PAR LES RAYONS DE RŒNTGEN

PAR

le Dr SOLOMON

Radiologiste de l'hôpital Saint-Antoine.

I. — Dans une communication présentée au Congrès de l'Association française pour l'avancement des sciences de 1912 (1), Regaud, Nogier et Lacassagne ont attiré l'attention des radiologistes sur les modifications qu'on observe sur la muqueuse gastrique et intestinale après les irradiations étendues de l'abdomen avec des rayons très filtrés et très pénétrants. Après des doses assez élevées de rayons de Röntgen mais permettant une survie des chiens sur lesquels avait porté l'expérimentation, ils ont constaté une atrophie importante des glandes fundiques, les cellules dites principales des glandes fundiques étaient en grande partie détruites par les applications de rayons X.

Ces recherches expérimentales montraient à la fois le danger de fortes doses de rayons de Röntgen appliquées sur l'abdomen et également la possibilité, avec des doses plus modérées, d'une action utilisable thérapeutiquement sur les glandes gastriques.

Les recherches de Bruegel, de Kodon, de Wachter avaient montré que sous l'action des rayons de Röntgen on constatait une diminution de la sécrétion gastrique, mais ces constatations étaient surtout d'ordre clinique. En 1923, Miescher publie (2) une étude expérimentale sur l'action des rayons de Röntgen sur la sécrétion gastrique. Miescher a utilisé la méthode bien connue de Pawlof : isolement d'une partie de la région fundique de l'estomac du chien, y compris la musculeuse et la séreuse, avec les rameaux du nerf vague ; on obtient ainsi un sac qu'on suture à la paroi abdominale et dont on peut étudier le contenu. Les sécrétions accumulées dans ce sac, les recherches de Pawlof l'ont montré, correspondent exactement aux sécrétions d'un estomac normal.

Le chien ainsi préparé fut irradié par Miescher sur la région gastrique, avec des petites doses (de 0,5 H à 5 H) et avec des doses plus fortes (entre 5 H et 12 H). Sous l'action de petites doses il observa une diminution nette mais de peu de durée de l'acidité totale exprimée en milligrammes d'HCl. Sous l'action de doses plus fortes et renouvelées à quinze jours d'intervalle, la chute de l'acidité est très importante et plus durable, et concomittamment il obtint une diminution de la concentration en pepsine, mais cette diminution se manifestait après une période de latence d'une douzaine de jours. Ces diverses modifications persistaient pendant un à deux mois, ensuite la teneur en HCl et en pepsime reprenait la valeur initiale. L'examen histologique n'avait montré aucune altération des glandes de la région fundique.

Avec Brocq et Oury, nous avons repris ces recherches expérimentales sur le chien (3) afin de préciser les modifications du chimisme gastrique pour une quantité de rayonnement bien déterminée.

Huit jours après l'établissement d'une fistule gastrique, nous administrions un repas d'épreuve qui était retiré une heure trois quarts après son ingestion. Nous donnions une dose de 1 000 R par séance ; la dose totale administrée en plusieurs séances distantes de quelques jours a été de 7 000 R. Cette dose assez élevée était nécessaire, car les modifications de la sécrétion gastrique chez le chien étaient plus difficiles à obtenir que chez l'homme. Sous l'action du rayonnement, la diminution de l'acidité gastrique était obtenue régulièrement et nos propres recherches ont confirmé les recherches antérieures de Miescher.

Les recherches que nous venons d'énumérer d'une façon aussi succincte que possible semblent donc bien montrer qu'avec des doses d'ordre thérapeutique on obtient des modifications plus ou moins prolongées de la sécrétion gastrique, une chute importante de l'acide chlorhydrique et une diminution également importante de la pepsine.

II. — Dès 1908, Bruegel employa le premier les rayons de Röntgen dans le traitement de l'hyperchlorhydrie et fut suivi dans cette voie, quelques années plus tard, par de nombreux gastrologistes. Menzer (4) traita avec succès plusieurs cas d'ulcus et de pylorospasme très probablement lié à un ulcus juxta-pylorique ; ces doses étaient assez élevées, chaque champ d'irradiation recevant des doses estimées par l'auteur à quatre doses d'érythème pour une série d'irradiations. Lenk (5) traita plus particulièrement, sous la direction de Holzknecht, les séquelles de la gastro-entérostomie (ulcus peptiques, troubles liés au mauvais fonctionnement de la bouche gastrique), et chez 19 malades traités il obtint

chez 13 malades des résultats excellents. Lenk irradiait l'estomac et l'intestin en utilisant trois champs postérieurs ; une dose de trois quarts de la dose d'érythème était administrée par champ en une ou deux séances. Si l'amélioration était insuffisante, une deuxième et même une troisième série d'irradiations étaient pratiquées après quatre semaines de repos.

Dans un travail ultérieur (6), Lenk montre de nouveau les bons effets que l'on peut obtenir dans le traitement de l'ulcus gastrique et duodénal. Chez deux malades présentant des ulcus avec image diverticulaire (niche de Haudeck), après le traitement radiothérapique, des examens répétés à plusieurs années d'intervalle avaient permis de constater la disparition définitive des images diverticulaires.

Schultze-Berge (7) a traité 77 malades atteints d'ulcus. Les résultats obtenus se décomposent ainsi : 32 cas de guérison, 26 améliorations et 19 échecs. Les ulcus avec pylorospasme, les ulcus avec sténose médio-gastrique appartiennent à la chirurgie. Appartiennent à la röntgenthérapie les cas d'ulcus sans lésions sténosantes à allure plus ou moins chronique. Appartiennent également à la röntgenthérapie les cas d'ulcus dans lesquels on s'est contenté de faire une gastro-entérosostomie sans gastrectomie. La technique de Schultze-Berge est celle généralement employée en radiothérapie profonde : tension très élevée, filtration forte, distance focale 60 centimètres, dose totale 40 p. 100 de la dose d'érythème.

Dans un travail tout à fait récent (8), Schiller et Altschul exposent les bons résultats observés par eux dans le traitement radiothérapique de l'ulcus gastrique. Ces auteurs ont traité 12 cas d'ulcus gastrique et ont enregistré une grosse amélioration dans la majeure partie des cas. Dans les cas où la röntgenthérapie a enregistré un échec, on doit suspecter une transformation maligne. Schiller et Altschul irradient l'ulcus par deux champs, antérieur et postérieur, de $0^{m},10 \times 0^{m}10$, distance focale $0^{m},30$, tension 160 kilovolts, filtration sur $0^{mm},5$ de cuivre ; une dose de 4 H est donné par champ ; ils ajoutent un champ splénique en cas d'hémorragie. Une à deux irradiations seraient suffisantes dans la majeure partie des cas.

En France, les travaux sur la röntgenthérapie des affections gastriques non néoplasiques sont tout à fait rares. Le premier travail d'ensemble est celui de Piot (9) ; il contient 7 observations recueillies dans le service de Ledoux-Lebard ; 3 observations concernent des cas d'ulcus ou de troubles fonctionnels douloureux ; dans les 4 autres observations il s'agit de séquelles de gastro-entérostomie. Chez ces 7 malades la röntgenthérapie a donné des améliorations rapides au bout de trois à cinq applications et sous l'influence de très faibles doses de rayonnement.

En 1922 j'ai commencé mes premières applications röntgenthérapiques dans l'ulcère de l'estomac et j'ai communiqué à la Société de thérapeutique les premiers résultats observés. Depuis cette époque j'ai traité de nombreux malades et, avec Bensaude et Oury (10), nous avons exposé les résultats observés et les indications thérapeutiques qu'on peut en tirer.

III. — Les travaux que nous venons d'énumérer ont montré l'action indiscutable des rayons de Röntgen sur la sécrétion gastrique et les bons effets qu'on peut attendre de la röntgenthérapie dans le traitement de certaines affections gastro-duodénales. En collaboration avec Oury (11), nous avons cherché à préciser, grâce à une posologie assez exacte, les modifications cliniques observées sous l'action des rayons de Röntgen en vue d'une utilisation thérapeutique systématique.

Nos recherches ont porté sur 30 malades présentant soit des troubles gastriques liés à une hyperchlorhydrie plus ou moins intense, soit des symptômes non douteux d'ulcus gastrique.

L'action des rayons de Röntgen sur le chimisme gastrique peut être schématisée ainsi :

1° Sous l'action d'une seule dose de 500 R, dans un tiers des cas, on constate une chute nette de l'acidité, le plus souvent une heure après l'irradiation. Cette action frénatrice est de courte durée : le lendemain l'acidité revient à son taux normal antérieur. Dans deux tiers des cas l'acidité n'est pas modifiée par l'application d'une seule dose de 500 R. Cette unique dose ne modifie pas la teneur du suc gastrique en pepsine.

2° Sous l'action de plusieurs doses de 500 R, les applications étant distantes entre elles de trois à huit jours, on constate des modifications très nettes et durables dans la majorité des cas. Dans 55 p. 100 des cas observés on constate une chute rapide de l'acidité, chute dont l'importance est en partie conditionnée par les valeurs initiales de l'acidité gastrique.

Une fois la chute de l'acidité produite, qu'elle le soit par paliers progressifs ou brusque, elle persiste pendant toute la durée du traitement radiothérapique. Celui-ci terminé, on constate une nouvelle élévation de l'acidité ; une deuxième série d'irradiations produit une chute de l'acidité plus durable que celle produite par la première série.

Dans 25 p. 100 des cas, la chute de l'acidité se produit, mais elle est peu marquée ; enfin dans 20 p. 100 aucune modification n'est enregistrée avec les doses thérapeutiques que nous avons utilisées.

La diminution de la teneur en pepsine est plus lente, mais elle est plus régulière.

Les phénomènes douloureux gastriques sont modifiés d'une façon assez variable. Dans 33 p. 100 des cas, on note des modifications considérables se caractérisant à la fois par une amélioration de l'état général et par la disparition des douleurs. Dans 22 p. 100 des cas l'amélioration a été plus légère, les douleurs ont diminué, mais souvent cette diminution n'était que passagère. Dans ces cas une deuxième série d'irradiations donnait le plus souvent des améliorations importantes allant jusqu'à la disparition complète des douleurs et des divers troubles gastriques subjectifs. Ces améliorations ont été fréquemment durables et ont persisté pendant plusieurs mois d'observation après la cessation du traitement röntgenthérapique.

Il faut noter que l'atténuation ou la disparition des douleurs ne suivent pas une marche parallèle à celle de l'acidité gastrique. Il est possible que l'action des rayons de Röntgen sur le symptôme douleur soit du même ordre que celle observée dans les syndromes douloureux dus à l'altération pathologique des tissus entourant les nerfs, les névrodocites de Sicard.

Dans les ulcus gastriques, duodénaux ou peptiques, sous l'action des rayons de Röntgen nous avons observé des améliorations fonctionnelles importantes allant jusqu'à la disparition complète des troubles présentés par les malades. Les hématémèses et les melæna disparaissent fréquemment ; il faut ajouter que cette disparition s'explique, en dehors de l'action directe sur l'ulcus, par une action sur le sang circulant irradié dont la coagulibilité augmente considérablement après les irradiations, comme nous l'avons montré avec Pagniez et Ravina : dans les cas de petites hémorragies occultes, on observe, après une ou deux séries d'irradiations, la disparition du sang dans les selles.

A titre d'exemple, nous donnerons trois observations se rapportant aux trois groupes d'affections gastriques, non néoplasiques, que nous avons traitées : troubles fonctionnels, ulcus, séquelles de la gastro-entérostomie.

Observation I (Communiquée par le Dr Oury). — Mme Lap..., quarante ans. Troubles gastriques depuis vingt ans environ, évoluant par crises. Au moment du premier examen, la malade accuse des douleurs épigastriques intenses, sans horaire fixe, parfois exacerbées par les repas. Certains jours, la douleur est tellement forte que la malade peut à peine s'alimenter. Elle n'a jamais eu de vomissements, mais très fréquemment des régurgitations acides survenaient soit immédiatement, soit une heure après le repas. L'examen physique donne peu de renseignements : Malade amaigrie, douleur au point solaire, sensibilité colique diffuse. Cœur et poumons, foie, appareil urinaire ont un fonctionnement normal. La malade est très nerveuse et présente des troubles vaso-moteurs assez marqués : sueurs, bouffées de chaleur, refroidissement des extrémités. L'étude du réflexe oculo-cardiaque montre une dystonie du système nerveux autonome. A ce syndrome sympathique s'ajoute des troubles endocriniens : disparition des règles depuis trois mois.

Les examens radioscopiques répétés ont permis d'éliminer le diagnostic d'ulcus gastrique.

Les traitements diététiques et médicamenteux habituels n'ont amené aucune amélioration dans l'état de la malade, et la malade nous est confiée pour un traitement radiothérapique.

Jusqu'à la dixième séance, les modifications sont peu importantes. A partir de la dixième séance, la chute de l'acidité est très rapide et l'acidité se maintient à une valeur très basse jusqu'à la fin du traitement. L'amélioration des troubles ressentis par la malade est considérable et elle peut être considérée comme guérie.

Obs. II. — M. le Dr L..., quarante-deux ans, présente des troubles gastriques depuis plusieurs mois, ne s'atténuant ni par le régime ni par les médicaments usuels. Un examen radioscopique nous montre un estomac orthotonique à contractions énergiques mais à évacuation très lente ; six heures après le repas on note un fort résidu gastrique ; la pression sur la région pyloro-duodénale est douloureuse. La recherche du sang, effectuée avec toutes les précautions d'usage, est *positive*. Il s'agit vraisemblablement d'un ulcus duodénal avec pylorospasme intermittent. Les traitements diététiques et médicamenteux habituels ne donnent pas des résultats appréciables.

Nous proposons au patient un traitement röntgenthérapique qui est appliqué avec la technique que nous décrirons plus loin. Une première série d'irradiations amène une grande amélioration : disparition des troubles subjectifs, disparition du sang dans les selles, augmentation notable du poids. Deux mois après la fin du traitement, une légère reprise des troubles gastriques nous incite à pratiquer une deuxième série d'irradiations qui amène la disparition complète des troubles ; la recherche du sang est resté négative.

Obs. III. — M. P..., âgé de quarante-cinq ans. Opéré par le Dr de Martel pour un ulcus gastrique diagnostiqué par le Dr Enriquez. Depuis cette intervention, les douleurs abdominales ont augmenté considérablement. L'examen radioscopique nous montre que la bouche anastomotique fonctionne mal, l'estomac se vide presque instatanément ; on note en outre un point douloureux nettement localisé sur le jéjunum et lié probabement à un ulcus peptique. Une première série d'irradiations amène une amélioration considérable, l'estomac se vide beaucoup plus lentement, la douleur à la palpation est beaucoup moins vive, le malade s'alimente mieux. Après quelques mois d'accalmie, nouvelle crise douloureuse avec

intolérance gastrique. Une nouvelle série d'irradiations amène une sédation importante, la majeure partie des troubles fonctionnels ont disparu, le malade a beaucoup engraissé et a pu reprendre complètement ses occupations habituelles.

IV. — Après de nombreux essais, la technique radiothérapique qui nous a semblé donner les meilleurs résultats est la suivante : On irradie à travers un champ abdominal antérieur de 12 × 12 ou 16 × 16 couvrant l'aire gastrique, avec une distance focale de 30 à 40 centimètres. Nous utilisons un rayonnement moyennement pénétrant ou très pénétrant (tension comprise entre 120 et 200 kilovolts) filtré sur $0^{mm},5$ de cuivre et 1 millimètre d'aluminium. La dose par séance est de 500 R ; nous faisons une à deux séances par semaine et nous arrivons ainsi à une dose totale de 5 000 R. Une deuxième série est entreprise, avec la même technique, huit semaines après la dernière séance, si la première série a été jugée insuffisante.

En résumé, la röntgenthérapie est indiquée dans les états douloureux gastriques liés à l'hyperchlorhydrie, quand les traitements médicamentaux habituels ont échoué. La röntgenthérapie seule, ou en association avec un traitement médicamenteux et diététique, est susceptible de guérir un grand nombre de malades présentant ces troubles.

Dans l'ulcus gastrique ou duodénal, la röntgenthérapie prend une place de premier ordre entre le traitement médicamenteux et diététique et le traitement chirurgical. Dans les séquelles de la gastro-entérostomie (bouche anastomotique fonctionnant mal, ulcus peptique, troubles douloureux), la röntgenthérapie enregistre fréquemment des résultats particulièrement brillants.

Travaux cités. — 1. *Archives d'électricité médicale*, 1921.
2. *Strahlentherapie*, Bd. XV, 1923, p. 252.
3. *C. R. Soc. biologie*, décembre 1924.
4. *Strahlentherapie*, Bd. IX, 1919, p. 226, et *Ibid.*, Bd. XV, 1923, p. 122.
5. *Wiener klinische Wochenschrift*, 1921, p. 451.
6. *Strahlentherapie*, Bd. XX, 1925, p. 103.
7. *Strahlentherapie*, Bd. XIV, 1922, p. 650.
8. *Strahlentherapie*, Bd. XXIV, 1927, p. 736-740.
9. Piot, La radiothérapie de l'ulcère de l'estomac. Paris, 1922.
10. Bensaude, Solomon et Oury, *Presse médicale*, 1926.
11. Oury, L'action des rayons de Röntgen sur les fonctions gastriques, Paris, 1925.

ASTHME ET RŒNTGENTHÉRAPIE

PAR

P. GIBERT

Électro-radiologiste des hôpitaux.

Parmi les nombreux agents thérapeutiques utilisés dans le traitement de l'asthme, il en est un qui n'a pas encore été très employé en France : la radiothérapie. Cette méthode n'est cependant pas très récente, puisque les premières tentatives datent déjà de plus de vingt ans. C'est en 1909 en effet qu'un auteur allemand, Schilling, ayant pratiqué la radioscopie du thorax d'un asthmatique, remarqua que les crises d'asthme avaient disparu dans les jours suivants. Cette observation l'engagea à irradier les cas d'asthme qu'il pouvait observer, et ses communications d'avril 1906 incitèrent dès lors de nombreux auteurs allemands à poursuivre des recherches analogues.

Depuis cette époque, de nombreuses publications, notamment celles de Schilling, Grœdel, Klewitz, Muller, Parisius, Marum, ont fait connaître des résultats à peu près comparables.

Les travaux français sur ce sujet sont encore peu nombreux : en 1922, Mlle Mortier rapporte dans sa thèse la guérison d'un cas d'asthme par les rayons X ; en 1925, Raulot-Lapointe étudie l'indication de la radiothérapie dans l'asthme ; en 1926, Beaujard et Le Goff font connaître les résultats qu'ils ont obtenus dans le traitement radiothérapique de l'asthme infantile et Mlle Prost consacre sa thèse à l'étude du traitement de l'asthme par la radiothérapie.

Il ne semblera pas étonnant, que, en l'état de méconnaissance où nous sommes encore des multiples facteurs pathogéniques de l'asthme, il soit impossible de fixer d'une manière très précise les indications de la radiothérapie. Il est évident que la radiothérapie ne saurait être de mise dans les cas où une affection d'ordre chirurgical paraît jouer le rôle d'épine irritative telle qu'appendicite, cholécystite, lésion rhino-pharyngée, etc... Parfois la radiothérapie devra au contraire s'adresser à la lésion causale : c'est le cas pour les manifestations asthmatiques relevant d'une étiologie endocrinienne ou de compressions par des adénopathies trachéo-bronchiques (au cours de la lymphogranulomatose par exemple).

Mais ces diverses étiologies sont loin d'être communes, et dans l'immense majorité des cas la rœntgenthérapie aura à compter avec des asthmes rebelles ; et s'étant montrés réfractaires à de multiples tentatives thérapeutiques.

Pendant longtemps, les manifestations asthma-

tiques étant d'ordre respiratoire, il parut tout naturel de s'en tenir à l'irradiation des organes thoraciques. Or, en 1920, Frey et Losen eurent à traiter une leucémique souffrant également d'un asthme rebelle. Guidés, comme l'avait été Schilling, par une bonne observation clinique, ils furent frappés de voir disparaître les troubles respiratoires au cours des irradiations de la rate, organe dont on sait que l'exposition aux rayons est primordiale dans le traitement de la leucémie. Depuis lors, les travaux se sont succédé nombreux, relatant les résultats des irradiations pulmonaires ou spléniques. Certains auteurs ont cru devoir irradier d'autres organes : Hajos irradie le foie lorsqu'il soupçonne une étiologie digestive ; Podkaminsky préconise l'irradiation de la nuque, suspectant l'existence de centres nerveux asthmogènes. Nous n'envisagerons que la rœnthenthérapie thoracique et splénique.

Si les techniques d'irradiations n'ont cessé de varier, elles peuvent cependant se résumer en ceci : ou bien irradiation des champs pulmonaires seuls ou de la rate seule, ou bien irradiations concomitantes des champs pulmonaires et de la rate. Des champs d'irradiation de nombre et de surface différents ont été choisis : Klewitz préconise 7 champs thoraciques, 4 dorsaux, 3 antérieurs ; Marum s'en tient à deux portes d'entrée de 80 centimètres carrés, l'une antérieure, l'autre postérieure, répondant toutes deux aux régions hilaires. La rate est irradiée par une ou par deux portes d'entrée.

Les doses de rayons X administrées varient suivant les auteurs et leur évaluation exacte n'est pas facile en l'absence d'une unité de mesure universellement adoptée : elles vont de 20 à 100 p. 100 de la dose dite d'érythème, fractionnées en un nombre de séances variables, celles-ci échelonnées sur un délai de une à huit semaines. D'une manière générale, tous les auteurs sont d'accord pour utiliser un rayonnement moyennement ou très pénétrant, administrer des doses fractionnées étalées sur plusieurs semaines, doses moindres s'il s'agit de portes d'entrée spléniques que si l'irradiation porte sur le thorax.

Les hypothèses les plus variées ont été formulées pour expliquer le mode d'action des rayons de Rœntgen. Alors que les irradiations ne portaient que sur les champs pulmonaires, tout résultat paraissait explicable par une action locale : pour Schilling, la radiothérapie agirait en diminuant la sécrétion exagérée des cellules bronchiques ; pour Mme Bolschakova, les heureux effets seraient dus à la résorption des infiltrations inflammatoires péri-bronchiques ; tandis que pour la majorité des auteurs, les rémissions tiendraient à une régression des ganglions trachéo-bronchiques hypertrophiés. Gerber ne se rallie pas à ce dernier point de vue et admet une action analgésiante sur les terminaisons du vague. Quelque séduisantes que puissent paraître ces diverses hypothèses, elles ne sauraient expliquer les bienfaits de l'irradiation splénique isolée, et il faut bien, ici, admettre une action à distance. Pohlman pense que l'irradiation de la rate libérerait des substances agissant comme des anticorps. Klewitz, Gerber supposent qu'il s'agit de protéinothérapie par destruction de cellules spléniques. Pour Manoukhine, la production de leucocytolysines pourrait empêcher l'apparition de manifestations anaphylactiques. Bien que non vérifiées, ces hypothèses paraissent plus vraisemblables, car elles font intervenir une modification de l'état humoral, et des travaux récents ont mis en évidence quelques-unes des modifications si diverses que peuvent produire les rayons X dans l'intimité des humeurs, par exemple : la réduction du temps de coagulation sanguine, les variations de la formule leucocytaire, les modifications de l'équilibre acido-basique.

Les résultats de la rœntgenthérapie de l'asthme publiés ne varient que dans d'assez faibles limites. Le résultat global serait plus favorable pour la radiothérapie splénique que pour l'irradiation pulmonaire, mais la plupart des auteurs ont adopté une technique mixte.

La statistique de Klewitz est la plus importante. Elle comprend 131 cas qui donnent : 36 guérisons, 52 améliorations et 33 échecs.

Schilling enregistre sur 60 cas : un quart de guérisons, un quart d'échecs, la moitié d'améliorations. Kogan Jasny et Abramovitch (1927) indiquent pour 35 cas traités : 9 guérisons, 23 améliorations et 3 échecs.

Si on envisage globablement les résultats des divers auteurs, on arrive à une proportion de 30 p. 100 de très bons résultats, 35 p. 100 d'améliorations durables et 35 p. 100 d'échecs.

Nos recherches personnelles nous ont donné des résultats assez analogues. Entreprises avec MM. Pasteur Vallery-Radot, Blamoutier et Claude, elles ont été l'objet de communications (1).

Le Dr Pasteur Vallery-Radot nous a confié le traitement de 64 malades, parmi lesquels 31 avaient de l'asthme, 8 du coryza spasmodique

(1) *Bull. Soc. méd. des hôp.*, du 1er avril 1927. — *Presse médicale*, 5 octobre 1927.

(équivalent de l'asthme) et ils souffraient à la fois de ces deux affections. La majorité étaient des adultes, présentant des asthmes sévères datant de plusieurs années, n'ayant obtenu aucun résultat des traitements antérieurs.

Presque tous ces malades ont été traités avec un appareillage de radiothérapie moyennement pénétrante : ampoule Coolidge standard, alimentée par une bobine et interrupteur sous une tension correspondant à une étincelle de 25 centimètres. La dose administrée par porte d'entrée et par séance était de 500 R, sur un champ de $0^m,12 \times 0^m,12$, à une distance focale de 30 centimètres. Il serait d'ailleurs parfaitement judicieux, ainsi que le conseillent nombre d'auteurs étrangers, d'utiliser un rayonnement plus pénétrant, puisqu'il permet, avec une même dose incidente, une dose profonde plus élevée.

Pour le traitement de nos premiers malades, nous avons utilisé indistinctement l'irradiation hilaire ou l'irradiation splénique. Cependant, en cas de coryza spasmodique pur, la porte d'entrée splénique était d'abord tentée, la voie thoracique au contraire était choisie en cas d'asthme sans coryza. Tout d'abord il ne fut administré qu'une dose de 500 R par semaine par une seule porte d'entrée. Mais M. Pasteur Vallery-Radot, ayant observé que chez plusieurs malades l'accalmie avait duré trois ou quatre jours après l'application, conseilla de faire deux séances par semaine : c'est la technique que nous avons depuis lors généralement adoptée. Nous pensons qu'en présence d'un coryza spasmodique il est préférable d'irradier la rate seule; en cas d'asthme accompagné ou non de coryza, l'irradiation mixte, à la fois hilaire et splénique, est à conseiller.

Le nombre de séances (et par conséquent la dose utile) est tout à fait variable suivant les malades : tel coryza spasmodique a disparu après trois séances de radiothérapie splénique, un cas identique n'a pas été modifié par dix applications. Il ne faut pas conclure à l'échec du traitement s'il n'a pas été fait une dizaine d'applications aux doses indiquées, nombre de nos malades n'ayant réagi favorablement qu'après huit ou dix séances. Nous avons réparti en trois groupes les résultats obtenus chez nos malades dont les délais d'observation varient de six à dix-huit mois : le premier groupe comprend les cas de disparition des accidents; le deuxième, les cas d'amélioration manifeste et durable; le troisième, les échecs.

Sur nos 64 malades : dix-neuf ont vu disparaître leur asthme ou coryza ; seize ont été grandement améliorés ; vingt-neuf doivent être comptés comme des échecs, bien que plusieurs d'entre eux aient obtenu une amélioration parfois très marquée, mais seulement passagère.

Nous nous garderons d'employer le mot *guérison*, mais il n'est pas niable que la rœntgenthérapie puisse donner des résultats brillants : telle malade, qui depuis vingt-cinq ans souffrait de crises d'asthme très violentes, a vu toute gêne respiratoire disparaître dès la quatrième séance et n'a plus eu une crise depuis quinze mois ; un autre malade, grand asthmatique depuis douze ans, non soulagé par l'adrénaline, n'a plus de crise depuis la sixième application et est en apparence de guérison depuis des mois. Quelquefois, au contraire, l'amélioration est lente à se produire, et une de nos malades ne fut débarrassée de son asthme, associé à un coryza, qu'après la trentième séance. On peut observer un résultat unilatéral, c'est-à-dire disparition de l'asthme et persistance du coryza, ou inversement.

Aucun signe clinique ne permet de prévoir le succès ou l'échec de la radiothérapie. De nombreux auteurs ayant considéré que les bons effets de la radiothérapie s'expliquaient par la régression des adénopathies médiastines, nous avons radiographié le thorax de la plupart de nos malades : si la sclérose pulmonaire s'est montrée presque constante, les adénopathies médiastines décelables ont été tout à fait exceptionnelles. Un fait pourtant semblerait parfois, au début du traitement, annoncer un résultat favorable : l'exagération de l'expectoration provoquée par les premières séances. Nous avons observé quelquefois ce phénomène et presque toujours il a précédé une grosse amélioration.

Nous n'avons eu à enregistrer aucun incident fâcheux au cours des traitements. Plusieurs auteurs allemands parlent d'une réaction générale après l'irradiation splénique. Nous n'en avons jamais observé avec la technique que nous avons indiquée. Nous ne citerons que pour mémoire la tentative que nous avons faite dans trois cas d'une irradiation splénique unique mais à forte dose ; les malades présentèrent pendant quarante-huit heures les symptômes connus sous le nom de « mal des rayons », et aucune amélioration ne fut obtenue : c'est une technique à rejeter.

Si la rœntgenthérapie connaît des échecs, comme tous les autres modes de traitement, elle nous paraît mériter une place importante dans le traitement de l'asthme. Appliquée par tout radiothérapeute soucieux de sa technique, elle constitue une méthode inoffensive.

Le Gérant : J.-B. BAILLIÈRE. 5760-28. — CORBEIL. IMPRIMERIE CRÉTÉ.

HÉLIOTHÉRAPIE ET TUBERCULOSE

PAR
les Drs HERVÉ et ROUSSEL (de Lamotte-Beuvron).

L'héliothérapie a largement bénéficié, depuis le début du siècle, des progrès parallèles de l'actinothérapie et de l'étude des radiations. A la période empirique a succédé peu à peu la phase scientifique, la technique s'est fixée, les indications se sont précisées.

Comme il est loin déjà le temps où J. Malgat, avec sa foi ardente de précurseur, se transportait de Nice au cap Nord pour étudier les variations de l'intensité de la lumière bleue et en établir les graphiques !

Les premières recherches de Malgat remontent au 7 octobre 1901. Deux ans plus tard, il publiait huit observations de tuberculeux traités par la « cure solaire » (1), auxquelles quatorze autres venaient s'ajouter peu après, dans une communication retentissante à l'Académie de médecine (2).

On oublie trop souvent qu'il opérait presque uniquement sur des tuberculeux pulmonaires (*). Aussi rien n'est-il plus injuste que de lui reprocher la prudence excessive de ses premiers essais, qui se bornaient à des séances d'insolation de dix minutes au début, portées progressivement à vingt minutes et jusqu'à une heure, suivant l'intensité de l'éclairement. Les parties malades, — le thorax, en général, — étaient exposées directement et d'emblée aux rayons solaires, ce qui nous apparaît aujourd'hui quelque peu osé lorsqu'il s'agit de lésions pulmonaires.

« Je ne suis, dira plus tard Malgat, qu'un simple pionnier, qui longtemps marcha à l'aventure et qui, progressivement intéressé, a fait quelques découvertes qu'il a la vanité de croire utiles (3). » C'est à ce pionnier que nous avons tenu tout d'abord à rendre hommage...

Il est intéressant de suivre ensuite les progrès de la *technique* dans l'histoire de l'héliothérapie.

A. Pascal (de Cannes) revendique, à juste titre, le mérite d'avoir « créé, en France, en 1904, l'héliothérapie *totale*, c'est-à-dire la méthode qui consiste à exposer plusieurs heures consécutives au soleil le corps nu tout entier, et non pas seulement la partie malade » (**). C'est l'exemple d'un berger provençal, spontanément guéri d'une ostéite maxillaire grave par l'insolation générale, qui fut pour Pascal le trait de lumière révélateur, et lui-même a conté spirituellement son humiliation de thérapeute. Il est curieux de constater, en passant, cette foi tenace qu'a toujours conservée le peuple dans l'efficacité des agents naturels, en dépit de l'indifférence quasi unanime des milieux médicaux.

Vers la même époque, Rollier (de Leysin) exposait au soleil ses tuberculeux osseux et contribuait pour une large part à fixer définitivement la technique de la cure solaire. Sa méthode est basée sur le principe de la progressivité : il y a progression à la fois dans la durée des séances et dans la surface irradiée. L'insolation, limitée aux pieds et à l'extrémité inférieure de la jambe, le premier jour, s'étend successivement aux genoux, puis aux cuisses, à l'abdomen, et enfin au thorax, qui n'est pas atteint avant le cinquième jour. En même temps, la durée du bain progresse de quinze minutes au début jusqu'à trois heures et plus, suivant la résistance du sujet, avec une augmentation quotidienne d'un quart d'heure au maximum (4).

Il serait superflu d'insister davantage sur la technique de Rollier, universellement connue aujourd'hui. Nous l'avons adoptée dès 1913, à Lamotte-Beuvron, chez les tuberculeux pulmonaires (5) et c'est elle que nous préconisons, à l'exclusion de toute autre. Il est même prudent, dans bien des cas, d'observer une progression plus lente encore, de manière à ne pas insoler le thorax avant le dixième et parfois le quinzième jour, et nous conseillons de s'en tenir à des doses faibles chez les malades plus fragiles (6). Jacquerod va jusqu'à recommander de limiter l'insolation à la moitié inférieure du corps, ce qui nous paraît excessif.

Dans la tuberculose osseuse et les tuberculoses externes, cette extrême réserve est beaucoup moins importante. Pascal pratique l'insolation totale d'emblée et Jaubert (d'Hyères) très précocement (7). Même dans ces cas, nous préférons cependant, pour notre part, la méthode plus lentement progressive de Rollier.

Notre expérience, acquise surtout *dans le traitement de la tuberculose pulmonaire*, nous

(*) Une des premières observations communiquées par Malgat à l'Académie de médecine — la septième — concerne cependant un mal de Pott avec trajets fistuleux guéri après 102 insolations.

Dans l'héliothérapie des tuberculoses externes, la priorité appartient incontestablement à l'école lyonnaise avec Vidal (d'Hyères), Ollier, Poncet et Leriche, ainsi que l'a établi Vidal dans son rapport au Congrès de Cannes (1919).

(**) La fondation Santa-Maria, de Cannes, où Pascal pratique la cure hélio-marine, remonte à 1903-1904. Œuvre sociale couronnée par l'Académie française, elle abrite actuellement 200 enfants (tuberculoses chirurgicales, péritonite tuberculeuse, lymphatisme, rachitisme, etc., à l'exclusion de toute atteinte pleuro-pulmonaire).

incline particulièrement à la prudence. Il faut bien reconnaître que le tuberculeux pulmonaire est, en règle générale, infiniment plus fragile que le tuberculeux dit « chirurgical » et que l'action curative de l'héliothérapie se montre chez lui beaucoup moins éclatante.

Ce fait s'explique, en grande partie, par des conditions anatomiques spéciales et, plus encore, par l'extrême mobilité du poumon, où les lésions constituées subissent seize à dix-huit fois par minute un véritable brassage par le jeu de la fonction respiratoire.

Les examens radiographiques au lipiodol, aussi bien que les explorations pleurendoscopiques, prouvent que le pneumothorax artificiel lui-même ne parvient que très imparfaitement à immobiliser l'organe, où la perméabilité des voies aériennes subsiste, en règle générale.

Malgat considérait le soleil comme le grand spécifique de la tuberculose pulmonaire. « D'après mon expérience basée sur 22 observations, conclut-il en 1904 (2), tous les malades atteints de tuberculose pulmonaire chronique, dont l'organisme n'est pas absolument ruiné sans ressource, guérissent généralement par l'exposition méthodique et systématique de leur corps nu aux rayons directs du soleil, au bout d'un temps qui varie selon l'étendue de leurs lésions, la gravité de leur état infectieux et la valeur de leur hygiène. »

Par la suite, les résultats ne répondirent pas entièrement à ces espoirs, ainsi qu'en témoignent les statistiques successives de 1907 (3) et 1909. D'après cette dernière, communiquée par Malgat au Congrès de Washington, la proportion des guérisons atteindrait : 100 p. 100 dans les prétuberculoses et les tuberculoses du premier degré ; 65 p. 100 dans les tuberculoses du deuxième degré ; 25 p. 100 dans les tuberculoses du troisième degré. Ces chiffres furent confirmés, avec quelques atténuations, au Congrès de thalassothérapie de Cannes, en 1914 (8).

En Allemagne, une très intéressante enquête sur l'héliothérapie dans la tuberculose pulmonaire fut entreprise, en 1917, par l'Association des médecins de sanatoriums (9). Quatre-vingt-cinq établissements de cure interrogés fournirent quarante-cinq réponses, dont trois négatives. Au total, la cure solaire serait donc employée chez les pulmonaires dans la moitié au moins des sanatoria allemands, mais de larges contre-indications sont admises et le traitement est surtout réservé aux formes légères. C'est ainsi que Bacmeister exclut non seulement les lésions en activité, mais toutes les tuberculoses ouvertes, en général.

Notre pratique de quatorze années à Lamotte-Beuvron (10) et la récente statistique des Escaldes (11) prouvent que ce point de vue est trop étroit. Nous insolons couramment des sujets porteurs de lésions excavées et nous n'avons jamais eu l'occasion d'observer les poussées évolutives graves et les hémoptysies foudroyantes tant redoutées des héliophobes !...

Aux Escaldes, sur 157 malades admis au sanatorium en douze mois, 130 ont été soumis à la cure solaire totale, 5 laissés en observation et 22 seulement exclus pour des raisons diverses. Les sujets insolés se répartissent de la façon suivante :

A. **Tuberculoses fermées, 47.** — Il s'agit de pleuraux et ganglionnaires, de parenchymateux fermés ou de porteurs de pneumothorax unilatéral. A une exception près, excellent résultat pour l'ensemble de ces malades : atténuation des voiles pleuraux, diminution des masses ganglionnaires, développement de la musculature, amélioration de la courbe thermique et de l'état général.

B. **Tuberculoses ouvertes, 83.** — A côté des pneumothorax incomplets et des pyothorax fistulisés, où des résultats très encourageants sont enregistrés, ce groupe comprend surtout : *a*) des pneumothorax avec lésions diverses du côté opposé : 38. On note 92 p. 100 de « modifications favorables (stagnation ou cicatrisation) » ; *b*) des tuberculeux unilatéraux ou bilatéraux porteurs de bacilles : 40. L'action de la cure se traduit localement par l'atténuation des râles humides, l'asséchement des spélonques et la transformation de l'expectoration. Au total, on obtient : 52 p. 100 d'améliorations définitives, 43 p. 100 d'améliorations transitoires (malades souvent indisciplinés ou instables), 5 p. 100 d'insuccès complets seulement.

Dans notre étude avec Juhel et Ollivier nous concluons :

« 1° Le soleil n'est pas nuisible, mais il a une posologie qui réclame un contrôle médical permanent ;

« 2° Le soleil est un agent de désintoxication, de désinfection et de sclérose dont le médecin ne doit pas refuser le secours aux tuberculeux pulmonaires. »

Nous nous sommes longuement étendus ailleurs sur les indications précises de l'héliothérapie dans la tuberculose pleuro-pulmonaire (12). En règle générale, son action est d'autant plus heureuse que les lésions sont moins avancées. Il est bien évident que les grands cavitaires et les cachectiques présentent des lésions définitives qui n'ont rien à attendre de la cure solaire.

Les formes pleurales, cortico-pleurales et ganglionnaires constituent l'indication de choix. Les scléroses pulmonaires, les tuberculoses ouvertes à marche torpide viennent ensuite, tandis que les formes aiguës et les poussées évolutives doivent être considérées comme des contre-indications absolues.

Le pneumothorax artificiel, avec ou sans lésions associées du côté opposé, trouve dans l'héliothérapie un précieux adjuvant et nous attribuons une large part au soleil dans l'amélioration de notre statistique. L'action n'est pas moins efficace dans les complications du pneumothorax et, tout particulièrement, dans la plus redoutable d'entre elles, le pyothorax (13).

Dans la tuberculose laryngée, enfin, la cure solaire, appliquée suivant une technique particulière, est largement indiquée, et Legourd a publié (14) de très beaux succès à son actif.



Nous ne nous appesantirons pas sur les magnifiques résultats de l'héliothérapie dans les tuberculoses « chirurgicales ». Ils ne sont plus guère contestés aujourd'hui et le bain de soleil est devenu classique dans le traitement de ces localisations, où il a remplacé la curette du chirurgien.

Y. Enaud a publié naguère (15) le bilan des deux premières années de fonctionnement du nouveau sanatorium héliothérapique d'Odeillo, en Cerdagne (*). Qu'il s'agisse d'adénites, de péritonites, de synovites tendineuses, d'ostéo-arthrites, ou de toute autre manifestation tuberculeuse externe, le soleil fait merveille. Les gâteaux inflammatoires se résorbent, les séquestres s'éliminent, les articulations retrouvent leur souplesse, la musculature sa tonicité.

Nous avons nous-mêmes publié quelques belles observations de guérisons analogues obtenues tant à Lamotte-Beuvron qu'aux Escaldes (12). Comme nous le remarquions, l'héliothérapie rencontre à l'altitude des conditions particulièrement favorables, en raison de l'intensité de la lumière directe. Le climat des Escaldes, caractérisé par sa haute insolation, sa grande luminosité, sa siccité, l'absence de brouillards et la constance de la température, présente des conditions privilégiées pour la pratique du bain de soleil (16).

Les statistiques les plus complètes de la cure solaire à l'altitude dans les tuberculoses chirurgicales sont celles de Rollier. En 1912, sur 540 malades traités, il comptait 423 guérisons et 69 améliorations, contre 23 états stationnaires et 25 décès (17).

Une étude plus récente, publiée dans la thèse de G. Mathieu (18), fournit les chiffres correspondants pour la période qui s'étend de 1913 à 1920. Pendant ces huit années, 2 071 malades ont été traités dans les cliniques de Rollier. La statistique détaillée est particulièrement instructive. Nous relevons :

	NOMBRE DE CAS	GUÉRIS	AMÉLIORÉS	STATIONNAIRES	DÉCÉDÉS
Mal de Pott	370	63,5 p. 100	21 p. 100	7 p. 100	8,3 p. 100
Coxalgie	130	70,7 —	20,9 —	4,6 —	3,8 —
Tuberculose du genou	233	71,2 —	24 —	2,5 —	2,1 —
— ganglionnaire	366	78,15 —	17,76 —	2,73 —	1,36 —
Péritonite tuberculeuse	194	50,92 —	23,14 —	7,21 —	8,73 —
Tuberculose uro-génitale	188	46,81 —	34,58 —	7,44 —	11,17 —
— intestinale	34	11,76 —	44,12 —	41,08 —	2,9 —

Nous nous bornons volontairement aux principales catégories. Les pourcentages respectifs font ressortir nettement le contraste entre le bilan du groupe des tuberculoses ostéo-articulaires et celui des tuberculoses viscérales.

Des résultats analogues, relatés dans les rapports d'Andrieu, Armand-Delille, Casse, Festal, Pascal, Revillet et Vidal, au Congrès de Cannes (19), ont été obtenus par l'héliothérapie marine, qui a complètement transformé le pronostic des tuberculoses chirurgicales.

Résumant récemment son expérience de vingt années, qui groupe actuellement un millier d'observations, Pascal était amené aux conclusions suivantes, chez les enfants :

1° Suppression des appareils plâtrés dans 9 dixièmes des cas ;

2° Suppression (sauf nécessité d'urgence ou orthopédique), dans la plus large mesure possible, de toute opération chirurgicale. Si pour une raison pathologique une intervention s'impose, la cure

(*) Le sanatorium d'Odeillo, inauguré en 1924, comprend 150 lits, destinés surtout aux pupilles de la Nation ou aux malades de l'Assistance publique. Il est situé près de Font-Romeu, dans les Pyrénées françaises, à 1 800 mètres d'altitude.

solaire préalable, plus ou moins prolongée, en relevant l'état général, permet de préparer les opérations tardives (par exemple dans les péritonites tuberculeuses) et, en favorisant la nutrition du squelette et des membres, rend plus efficaces les interventions orthopédiques sur les membres (20).

Les résultats particulièrement brillants de cette thérapeutique conservatrice ne donnent qu'une mortalité générale de 1 p. 100, avec un pourcentage de rechutes extrêmement faible de 3 p. 100.

***

Nombreux sont malheureusement les pays qui ne possèdent pas l'insolation incomparable de la Cerdagne ou de la Côte d'azur. Qui n'a observé, sous nos ciels gris du Nord, les méfaits de cette longue carence solaire des mois d'hiver?...

Certains auteurs ont cru, à l'exemple de Finsen, pouvoir substituer l'**actinothérapie artificielle** à l'héliothérapie impossible. Dans la région parisienne, Duguet et Clavelin se sont récemment attachés à démontrer la possibilité de traiter les tuberculoses chirurgicales de l'adulte par l'association de la cure solaire, en été, et du rayonnement ultra-violet, en hiver (21).

Il y a là une pratique parfaitement légitime, mais qui ne doit créer dans les esprits aucune confusion fâcheuse. Il ne faut pas perdre de vue, en effet, que les sources artificielles diffèrent essentiellement de la lumière solaire, aussi bien par leur composition spectrale que par leur action biologique et thérapeutique. Suivant l'expression de J.-L. Pech, « l'air et le soleil valent mieux que nos lampes de quartz », et Finsen lui-même — le grand initiateur en matière d'ultraviolets — s'écriait un jour devant Malgat : « Ah ! si j'avais votre soleil !... »

J. Lacarme a justement fait remarquer que la toxicité particulière de l'ultra-violet artificiel n'existait pas pour l'ultra-violet solaire. Celui-ci s'étend des environs de 4000 A à 2 911 A seulement et ne contient pas de rayons dits abiotiques (22).

L'apparente anomalie trouve une autre explication dans le fait de l'antagonisme des radiations, auquel Pech (23) et Foveau de Courmelles ont consacré d'intéressants travaux. De même que l'infra-rouge d'une lampe électrique suffit à atténuer l'action de l'ultra-violet d'une lampe de quartz, il est légitime d'admettre qu'un antagonisme identique s'exerce entre les différentes radiations solaires. Suivant Guillaume, c'est par un mécanisme de vaso-dilatation cutanée qu'interviendraient les infra-rouges dans cette atténuation des effets chimiques des ultra-violets (24).

L'*étude biologique de l'héliothérapie* a profondément évolué au cours de ces dernières années. Dès 1914, après avoir salué le soleil comme « le grand stérilisateur de l'univers, promoteur d'énergie » et stimulateur des échanges, A. Robin et H. Bith écrivaient : « Ces effets sont en partie sous la dépendance des rayons chimiques, mais les rayons calorifiques participent très largement au pouvoir biologique du soleil » (25).

Les recherches actuelles confirment et précisent ces conclusions. On a cessé d'attribuer au seul ultra-violet les succès de l'héliothérapie et la lumière solaire nous apparaît de plus en plus comme un tout indissoluble, où les différentes radiations conjuguent harmonieusement leur action, se complètent, se renforcent ou se limitent mutuellement. Toute source artificielle qui prétendrait se substituer au soleil devrait s'efforcer, comme le demandent Dausset et Gérard (26), de se rapprocher le plus possible de sa complexité spectrale.

A l'ultra-violet paraît appartenir plus spécialement la régulation des échanges et du métabolisme calcique. Lesné et de Gennes ont obtenu, chez des enfants rachitiques, une augmentation du taux de la calcémie par exposition des petits malades à l'action de la lampe à arc (27). Armand-Dellile (28) et Jaubert (29) attribuent un rôle analogue à la lumière solaire et nous estimons, pour notre part, que l'héliothérapie exerce une influence décisive sur la récalcification du tuberculeux.

C'est de l'ultra-violet surtout que paraît aussi relever la pigmentation cutanée, dont on sait l'immense importance. Si l'on considère la peau, avec L. Bory (30), comme une sorte de glande surrénale accessoire, dont la mélanine ou pigment cutané constituerait la sécrétion interne, la stimulation de la mélanogenèse interviendrait pour une large part dans l'action de la cure solaire.

Nous ne pensons pas qu'il faille attribuer aux seules radiations chimiques les modifications de l'équilibre neuro-végétatif observées par Dorlencourt et Jacot (31). L'excitation du sympathique cutané relève sans doute tout autant de l'infrarouge.

Les rayons calorifiques, beaucoup plus pénétrants que les ultra-violets, augmenteraient en outre la radio-activité de l'organisme (Foveau de Courmelles et J. Risler) (32) et lui fourniraient un intéressant apport d'énergie, une véritable « alimentation par la peau » (Monteuuis). Hyperémiants au premier chef, ils élèvent la température

cutanée et sous-cutanée, qui peut atteindre, suivant C. Sonne (33), jusqu'à 47°,7, à 5 millimètres de profondeur. La chaleur ainsi absorbée atténue considérablement et peut même détruire les toxines microbiennes dans le sang circulant, et c'est à son intervention que nous attribuons, en majeure partie, l'action antitoxique déjà notée du bain de soleil chez les tuberculeux.

Les rayons visibles, intermédiaires aux infrarouges et aux ultra-violets, participent des uns et des autres, avec des propriétés particulières pour chaque groupe de radiations mono-chromatiques.

La curieuse étude des phénomènes de photosensibilisation provoqués par le jaune d'acridine — le terme de jaune d'acridine est employé ici un peu abusivement : ce n'est pas, en réalité le jaune d'acridine, colorant impur d'usage courant dans l'industrie des teintures, que nous avons utilisé pour nos expériences, mais le chlorométhylate neutre de diamino-acridine ou gonacrine — et les solutions fluorescentes, récemment entreprise par Marceron et Jausion (34), a complètement renouvelé la question, en même temps qu'elle attirait l'attention sur le rôle du terrain en héliothérapie. L'épidermite actinique des sujets photosensibles paraît bien être le fait des rayons colorés et non plus seulement de l'ultra-violet. Les substances sensibilisantes conféreraient, écrit Guillaume, « aux radiations chromatiques du spectre violet des propriétés biochimiques analogues à celles de l'ultra-violet » (35).

Nous avons déjà, pour notre part, attiré précédemment l'attention sur la possibilité d'utiliser certaines substances étrangères comme « radiateurs » artificiels (12). Nous pensons que l'emploi extemporané du jaune d'acridine ou de tout autre photo-sensibilisateur pourrait renforcer considérablement l'action de la cure solaire et nous avons commencé des expériences en ce sens

***

Cette trop courte énumération des récentes acquisitions dans le domaine de l'action biologique de la lumière laisse entrevoir quelles magnifiques perspectives s'ouvrent actuellement devant l'héliothérapie.

Elle s'avère malheureusement trop souvent encore impuissante contre certaines formes graves de la tuberculose pleuro-pulmonaire et des tuberculoses externes, ainsi qu'en témoignent les déchets de nos statistiques. La faute n'en est pas au soleil, mais à ceux qui le font intervenir trop tard.

Suivant la forte expression de Poncet, « toute maladie est une échéance et non un accident ». C'est cette échéance que nous devons nous efforcer de prévoir et d'éviter, et *l'héliothérapie préventive*, préconisée par Armand-Delille (36), nous en fournit le moyen.

Voici une observation qui est de tous les jours. Une fillette à hérédité suspecte est soumise pendant de longues années à la surveillance attentive de praticiens avertis. Aucun signe clinique ne révèle d'abord la présence du bacille. L'enfant grandit... Quelques bronchites vite guéries, quelques poussées fébriles sans cause apparente attirent l'attention. Le médecin conseille la campagne chaque été. L'avenir paraît cependant rassurant... Après l'adolescence, voici le mariage. Hélas ! une grippe surgit, une grossesse, un peu de surmenage, peut-être, et l'infection qui sommeillait éclate brutalement. Demain, ce sera le pneumothorax, s'il n'est pas trop tard déjà, et toutes les incertitudes de la cure hygiéno-diététique.

Histoire navrante ! « Que pouvions-nous faire de plus? » demanderont les parents atterrés. Nous répondons sans hésitation : « De la cure solaire ! »

Le soleil constitue la grande médication prophylactique de la tuberculose. Chez l'enfant et l'adolescent, l'héliothérapie est le complément naturel de la gymnastique et de la cure d'air. Tel est le sens profond d'œuvres fécondes telles que *l'Ecole au soleil* de Rollier (37) ou *l'Ecole de plein air* d'Armand-Dellile et Wapler (38).

Insolez énergiquement l'enfant bien portant, l'enfant qui paraît sain, au même titre que le débile ou le petit rachitique qui s'étiole dans l'appartement obscur des villes ! Vous leur préparerez ainsi un capital de résistance et de santé qui constituera pour eux la meilleure assurance contre la maladie.

Paraphrasant une parole célèbre, nous concluons avec assurance : « L'héliothérapie ne trompe que ceux qui n'attendent pas assez d'elle ! »

BIBLIOGRAPHIE

(1) J. Malgat, La cure solaire de la tuberculose pulmonaire à Nice, 1 volume, Nice, 1903.

(2) J. Malgat, La cure solaire de la tuberculose pulmonaire chronique (*Acad. de méd.*, 1904).

(3) J. Malgat, La cure solaire de la tuberculose pulmonaire, Mâcon, 1907.

(4) Rollier, La cure de soleil, Paris et Lausanne, 1914.

(5) R. Hervé, Pneumothorax et héliothérapie (*Conférence internat. contre la tuberculose*, Berlin, 1913).

(6) P. Roussel, Les petites doses en héliothérapie pulmonaire (*Soc. d'hydrol. et de climatologie de Nancy et de l'Est*, 1925).

(7) Jaubert, La pratique héliothérapique, Paris, 1915, p. 59-61.

(8) MALGAT, Rapport sur la cure solaire marine dans les tuberculoses pleuro-pulmonaires (*Congrès de l'Association internat. de thalassothérapie*, Cannes, 1914).

(9) LIEBE, Die Lichtbehandlung (héliothérapie) in den deutschen Lungenheilanstalten, 2e édit., Leipzig, 1921.

(10) HERVÉ, Aperçu sur deux nouvelles méthodes thérapeutiques de la tuberculose pulmonaire : pneumothorax et héliothérapie (*Soc. d'études scientifiques de la tuberculose*, 12 février 1914) — HERVÉ et ROUSSEL, Héliothérapie et tuberculose pulmonaire (*Concours médical*, 6 mai 1923).

(11) HERVÉ, JUHEL et OLLIVIER, De l'héliothérapie générale en matière de tuberculose pulmonaire (*Paris médical*, 26 juin 1926).

(12) HERVÉ et ROUSSEL, L'héliotherapie en plaine et à la montagne, dans la tuberculose pleuro-pulmonaire (*Rapport à la Soc. d'hydrologie et de climatol. de Bordeaux et du S.-O.* mai 1924). Un vol., Maloine, édit., Paris, 1924.

(13) HERVÉ et ROUSSEL, Les complications du pneumothorax thérapeutique. Le pyothorax (*Paris médical*, 19 mars 1923).

(14) LEGOURD, L'héliothérapie dans la tuberculose laryngée (*Archives internat. de laryngologie*, 1924, n° 6).

(15) YVES ÉNAUD, L'héliothérapie en Cerdagne. Les Escaldes, Font-Romeu, Odeillo, Osséja. Thèse de Paris, 1926.

(16) HERVÉ, Les Escaldes. Documents climatologiques, 1918-1925. Orléans, 1927.

(17) AIMES, La pratique de l'héliothérapie, p. 164, 3e édit. Paris, 1920.

(18) G. MATHIEU, Importance des résultats obtenus par l'héliothérapie à l'altitude dans le traitement de la tuberculose et spécialement de la tuberculose dite « chirurgicale ». Thèse de Nancy, Maloine édit., Paris, 1923.

(19) Rapports au *1er Congrès de l'Association internat. de thalassothérapie*, Cannes, 1914. *Gazette des eaux* édit., Paris, 1914 : J. ANDRIEU, L'héliothérapie marine dans le traitement des tuberculoses chirurgicales. — ARMAND-DELILLE, Héliothérapie marine dans les tuberculoses abdominales. Le traitement hélio-marin de la péritonite tuberculeuse et de la tuberculose cæcale. — J. CASSÉ, L'héliothérapie marine. — A. FESTAL, Héliothérapie marine dans la tuberculose adéno-médiastinale. — A. PASCAL, Cure hélio-marine des tuberculoses chirurgicales. — L. REVILLET, De l'héliothérapie marine dans les tuberculoses abdominales. Organes génito-urinaires. — E. VIDAL, L'action de l'héliothérapie dans le traitement des tuberculoses cutanées.

(20) *Fondation Santa-Maria*, Rapport administratif, Cannes, mars 1925.

(21) DUGUET et CLAVELIN, Comment organiser le traitement hospitalier des tuberculoses chirurgicales de l'adulte (*Soc. de chirurgie*, 25 novembre 1925 ; *Presse médicale*, 21 avril 1926). — ID., De la cure héliothérapique des tuberculoses chirurgicales de l'adulte dans la région parisienne (*Monde médical*, 1er septembre 1926).

(22) J. LACARME, Les radiations ultra-violettes du soleil aux grandes altitudes (*Académie des sciences*, 21 décembre 1925 ; *Tuberculose et cancer*, décembre 1926 et février 1927).

(23) J.-L. PECH, L'antagonisme biologique des rayons infrarouges et ultra-violets (*IVe Congrès internat. de thalassothérapie*, Arcachon, 1925).

(24) A.-C. GUILLAUME, Rôle de la chaleur dans l'atténuation des effets chimiques produits par les rayons ultra-violets et mécanisme de cette atténuation (*Soc. méd. des hôpitaux de Paris*, 16 et 30 juillet 1926).

(25) A. ROBIN et H. BITH, Biologie de l'héliothérapie (*Rapport au Ier Congrès de thalassothérapie*, Cannes, 1914).

(26) DAUSSET et GÉRARD, Les bains d'ultra-violet. Une mise au point est nécessaire (*Paris médical*, 15 août 1925 ; *Année médicale pratique*, 6e année, Paris, 1927).

(27) LESNÉ, DE GENNES et GUILLAUMIN, L'action de la lumière sur les variations du calcium dans le sérum sanguin des rachitiques (*Acad. des sciences*, 23 juillet 1923). — LESNÉ, DE GENNES et VAGLIANO, Etiologie et pathologie du rachitisme (*Rapport au IVe Congrès des pédiatres de langue française*, 1924). — LESNÉ et DE GENNES, Le traitement du rachitisme par les rayons ultra-violets (*Paris médical*, 20 décembre 1924).

(28) ARMAND-DELILLE, Rôle de la lumière solaire dans la prophylaxie et le traitement du rachitisme (*Presse médicale*, 17 février 1923).

(29) JAUBERT, La cure hélio-marine du rachitisme (*Acad. de médecine*, 9 juin 1925).

(30) L. BORY, La glande pigmentaire de la peau (*Progrès médical*, 1er mai 1926).

(31) DORLENCOURT et JACOT, Modifications de l'équilibre neuro-végétatif sous l'influence des radiations ultra-violettes (*Soc. de biologie*, 4 décembre 1926).

(32) FOVEAU DE COURMELLES et J. RISLER, L'infra-rouge thérapeutique et physique (*Soc. de pathologie comparée*, 9 mars 1926).

(33) CARL SONNE, Quelques effets physiologiques des radiations lumineuses (*Paris médical*, 13 juin 1925).

(34) L. MARCERON, Contribution à l'étude de la photo-sensibilisation par les solutions fluorescentes. Thèse de Paris, 1925. — JAUSION et MARCERON, Le « coup de lumière » acridinique. Action de la résorcine (*Soc. française de dermatologie et de syphiligraphie*, 9 juillet 1925). — JAUSION, Les dermatoses par photo-sensibilisation à la lumière (*Paris médical*, 12 février 1927).

(35) A.-C. GUILLAUME, Les phénomènes de photo-sensibilité et de photo-sensibilisation en pathologie. La physique et la physiologie générales des phénomènes de photo-sensibilisation et leurs rapports avec la pathologie générale (*Revue d'actinologie*, 1927, n° 1).

(36) ARMAND-DELILLE, L'héliothérapie préventive (*Rapport au Congrès d'hygiène et de climatologie de Monaco*, 1920).

(37) ROLLIER, L'école au soleil, 1 vol., Paris, 1915.

(38) ARMAND-DELILLE et PH. WAPLER, L'école de plein-air et l'école au soleil, 1 vol., Paris, 1919.

LA CURE DE LA DILATATION DES BRONCHES ET LE ROLE DES INJECTIONS INTRATRACHÉALES ET DE LA TRACHÉOFISTULISATION

EMPLOI DES BOUES ANTISEPTIQUES

PAR

le Dr GEORGES ROSENTHAL

Docteur ès sciences, ex-chef de clinique à la Faculté de Paris.

Le professeur Sergent vient de publier dans *Paris médical* (26 novembre 1927) un article magistral sur « Diagnostic et traitement de la dilatation des bronches ». Il faut relire avec soin les belles pages du diagnostic au lipiodol, mais il est difficile de souscrire aux conclusions de notre éminent ami pour le traitement de cette affection.

En effet, le professeur Sergent divise le traitement en traitement médical et traitement chirurgical. Le traitement médical, c'est la bactériothérapie, le traitement antisyphilitique, le traitement *palliatif et symptomatique* par les balsamiques les plus divers, « de préférence en injections intratrachéales », la bronchoscopie maniée selon la méthode de Chevalier Jackson (de Philadelphie) ; le traitement chirurgical s'étend du

pneumothorax artificiel à la phrénicectomie, à la lobectomie, aux destructions ignées du foyer pulmonaire (Evans Graham).

Ainsi donc, tandis que l'éminent clinicien de la Charité décrit en détail les interventions chirurgicales, dont, à mon sens, la mortalité opératoire reste considérable et doit faire réfléchir longuement les plus ardents, une simple mention est faite de l'injection intratrachéale, médication qualifiée *avec exactitude* de palliative et symptomatique.

Or, une tout autre classification des médications s'impose si l'on veut bien à juste titre considérer que la dilatation des bronches, telle qu'elle nous apparaît en médecine pratique, correspond à un double processus, le *processus anatomique* et le processus infectieux, suppuratif *secondaire*. Le processus anatomique est fondamental, mais il est une infirmité qui serait le plus souvent tolérée s'il ne venait se compliquer du processus secondaire d'infection qui cliniquement passe au premier plan.

Grâce à ce *démembrement de thérapeutique clinique*, le problème de l'action médicale se précise en se divisant ainsi :

a. **Seule une thérapeutique visant le processus anatomique est pathogénique et peut amener une guérison réelle et radicale.** — Est-elle possible? il faut y recourir. Mais si le traitement spécifique est d'une innocuité presque absolue, réfléchissons avant d'imposer à un malade, qui peut poursuivre une longue existence, les dangers de la chirurgie du poumon infecté, et dans ce cas, commençons par une cure rigoureuse de désinfection, selon le principe suivant :

La cure de désinfection intratrachéale rigoureuse par injections intratrachéales vraies à haute dose ou par notre trachéofistulisation est le premier temps de la chirurgie de la dilatation des bronches; elle en diminue la gravité et, doublée de la vaccinothérapie locale admirablement tolérée (1), *augmente considérablement la résistance du malade.*

La seule réserve à faire à cette proposition a trait aux formes de dilatation sèche décrites par le professeur Bezançon.

Ainsi donc, même en cas de chirurgie interventionniste, le salut du malade est lié à la cure de désinfection médicale préparatoire qui mérite ainsi plus qu'une simple mention. Nous allons revenir sur la technique indispensable.

b. Si l'intervention chirurgicale apparaît comme dangereuse, aléatoire ou impossible, par exemple en cas d'échec du pneumothorax de Forlanini rarement indiqué, mais dont Rist a publié des cas du plus haut intérêt, la parole est à la désinfection bronchique, méthode palliative, dit Sergent avec raison, mais qui, **opposant un traitement chronique à une maladie chronique**, maintient le sujet pendant de longues années et même indéfiniment dans un état *apparent* de santé, qui ressemble à la guérison, selon la formule suivante :

Les cures de désinfection intratrachéale rigoureuse poursuivies par séries espacées à l'aide des techniques de bronchoscopie de Chevalier Jackson, de nos injections intratrachéales vraies à haute dose, et au besoin de notre trachéofistulisation, maintiennent à l'état latent l'infection bronchique si grave de la dilatation des bronches de Laennec; elles en masquent la gravité et l'existence même; elles peuvent dans les cas heureux, avec la vaccinothérapie et la climatothérapie, aboutir à s'espacer de façon à simuler une guérison (2).

C'est pour ces raisons que la cure de désinfection bronchique méritait quelques précisions :



1° Nous ne pouvons nous étendre sur la **cure de Chevalier Jackson**. Elle nécessite cette maîtrise de la bronchoscopie qui fait l'admiration de tous ceux qui ont approché le maître de Philadelphie aux leçons faites dans le service du professeur agrégé Lemaître. Il est à espérer que sa technique devienne usuelle.

2° **L'injection intratrachéale** n'est efficace en cas de dilatation des bronches que si elle réunit les conditions suivantes :

a. Elle doit être pénétrante et non illusoire. Sur ce point, les avis diffèrent, car les expériences de Caussade et Tardieu, faites sur les procédés à type de technique de Mendel, nous paraissent mener seulement à cette conclusion que les procédés sus-glottiques sont minimement et partiellement, donc insuffisamment, pénétrants.

Pour nous, la seule injection intratrachéale qui ait une valeur curative dans les suppurations bronchiques est celle dénommée par nous *injection intratrachéale vraie*, c'est-à-dire faite avec une canule (3) dont l'extrémité est introduite à travers la glotte au niveau des premiers anneaux de la trachée. Nous avons d'ailleurs figuré notre instrumentation, classique aujourd'hui, et dont Fores-

(1) Voy. nos études expérimentales sur la trachéofistulisation (*Soc. de thérapeutique*, 1927).

(2) Lire notre observation (*Soc. de médecine de Paris*), où nous avons pu maintenir quatre ans en bon état une jeune malade atteinte d'une dilatation des bronches grave. La mort survint après abandon du traitement.

(3) Lire *Société de médecine de Paris*, 1912, page 507. Notre instrumentation se trouve chez Collin et chez Aubry. Notre canule à fourche doit être droite et munie d'anneaux complets.

tier et Cottenot se sont servis pour le lipiodol, dans un article déjà ancien de *Paris médical* (Traitement des broncho-pneumonies, février 1914) et du *Journal médical français* (L'attaque du poumon, mai 1920).

b. Elle doit être pratiquée à la haute dose de 20 centimètres cubes pour une injection. Cela nécessite l'usage d'une seringue analogue à la nôtre ou à celle de Guisez, avec qui sur ce point nous sommes entièrement d'accord.

c. L'injection sera faite sans anesthésie, avec anesthésie du rhino-pharynx ou avec anesthésie pharyngo-laryngo-trachéale, *selon le but poursuivi*. Nous ajoutons qu'il est facile, en éduquant le malade, d'arriver rapidement à pratiquer une injection intratrachéale de 20 centimètres cubes selon le mode *vrai* sans modifier la sensibilité locale ; mais il faut tenir compte du réflexe d'expulsion, qui modifie singulièrement l'action de la médication.

α. Sans anesthésie ou avec une anesthésie purement pharyngée, l'introduction de 20 centimètres cubes d'huile balsamique provoque un réflexe d'intolérance avec quinte de toux et rejet d'une quantité formidable d'expectoration, qui réalise une *toilette efficace* des bronches. A plusieurs reprises, nous avons pu vérifier aux rayons X que cette manœuvre faite rapidement ne laissait dans les bronches aucune trace du liquide injecté ; néanmoins nos malades étaient rapidement améliorés en raison du rejet des liquides stagnants. C'est l'action mécanique pure de l'injection intratrachéale à haute dose. Elle doit s'utiliser, quand l'état du malade le permet, au début de la cure.

β. Bien au contraire, si une anesthésie soignée pharyngo-glottique est suivie d'une injection intratrachéale vraie préparatoire d'une solution anesthésiante étendue (10 centimètres cubes de novocaïne au cinquantième par exemple), point qui variera selon les cas cliniques et que chacun modifie selon ses habitudes et ses convenances, alors, l'injection médicamenteuse pratiquée après un repos de dix minutes ne produit aucune réaction désagréable notable, et l'action antiseptique sera appréciable. C'est le mode que nous recommandons lorsque le nettoyage mécanique des bronches est suffisant ; nous le pratiquons avec l'huile goménolée à 10 p. 100 qui reste la base des médications de l'arbre respiratoire ; nous le poursuivons avec nos émulsions de vioforme et d'iodoforme que nous avons dénommées *boues vioformées* (à 33 p. 100) et *boue iodoformée* (à 50 p. 100 et à 25 p. 100) dont nous avons précisé l'étude expérimentale à l'Institut Pasteur, dans le laboratoire de notre éminent ami le professeur Aug. Pettit. Les boues médicamenteuses présentent l'avantage considérable, étant donnée la parfaite tolérance des alvéoles aux substances pulvérulentes, de maintenir *in situ* une *réserve antiseptique*, sans compter que l'opacité de l'iodoforme aux rayons permet de *substituer au lipiodol purement explorateur des produits à la fois explorateurs et curateurs*.

Cette conception, que nous avons exposée à la Société de thérapeutique récemment, et que nous avons étudiée expérimentalement, trouve sa meilleure réalisation dans le lipiodol vioformé et surtout iodoformé (si l'odeur n'incommode pas les patients) encore à l'étude.

***

Telle est la contribution importante que, bien maniée, l'injection intratrachéale vraie à haute dose apporte à l'étude de la dilatation des bronches. Elle ne saurait être considérée uniquement comme un moyen d'exploration pour la méthode de Sicard-Forestier ; et nous croyons que dans une étude complète de la question, elle est digne d'une place particulière.

3° Reste notre **trachéofistulisation** que le professeur Sergent n'a pas mentionnée, mais qui a eu encore récemment les honneurs d'une leçon du professeur Bezançon et des rapports du Congrès de laryngologie. Rappelons que notre méthode consiste essentiellement dans la mise en place, à titre temporaire ou permanent, de canules de trachéotomie *en miniature*. Dans la dilatation des bronches, *son emploi doit être limité aux cures rigoureuses de désinfection bronchique*, et spécialement, comme nous l'indiquions au début de cet article, à la période préopératoire des diverses interventions. Son action est des plus énergiques ; c'est un sujet d'étonnement pour ceux qui assistent à cette manœuvre de voir injecter dans une trachée humaine, une fois et au besoin plusieurs fois par jour, 20 à 40 centimètres cubes d'huile balsamique sans ombre de réaction, sans rejet, absolument comme s'il s'agissait d'une injection hypodermique. Il a suffi d'injecter d'abord une solution anesthésiante étendue. Une telle manœuvre est curatrice et son emploi ne saurait se restreindre à des techniques d'exploration.

Les bouillons de culture qui forment actuellement la base de la méthode Besredka, les lipo-vaccins et les vaccins en suspension aqueuse sont admirablement tolérés par les bronches. Nous aurons l'occasion de préciser leur usage *local*.

A la fin de cet article, que nous n'avons pu faire moins long, nous concluons :

La cure de désinfection bronchique est la base du traitement de la dilatation des bronches, soit qu'elle soit le premier temps indispensable de la période préopératoire pour la sécurité du malade, soit que, devant les dangers souvent trop grands des méthodes chirurgicales, elle constitue une thérapeutique palliative qui sauvegarde la vie, masque la maladie, et détermine un état de guérison apparente, selon la formule « à maladie chronique, traitement chronique ».

Elle a pour base l'*injection intratrachéale vraie à haute dose* préconisée par nous depuis plus de quinze ans, qui est utilisée soit comme méthode d'expression mécanique par le réflexe tussigène d'expectoration, soit comme méthode d'antisepsie locale.

Elle utilise, dans les cas les plus sévères, la *trachéofistulisation*, qui assure à la période préopératoire une désinfection presque absolue de l'arbre bronchique.

Pratiquée progressivement avec les huiles balsamiques, nos boues vioformées et iodoformées, le lipiodol vioformé et iodoformé, elle ne saurait être omise dans l'étude moderne de la dilatation bronchique et des suppurations de l'arbre respiratoire (1).

UN CAS DE SYPHILIS CONGÉNITALE DU FOIE CHEZ UN ENFANT DE 14 ANS CONSIDÉRÉE FAUSSEMENT COMME UNE TUBERCULOSE PULMONAIRE EN ÉVOLUTION

PAR

le Dr Vl. MIKULOWSKI

J'ai publié en 1924 et en 1926, dans les *Archives de médecine des enfants* et dans la *Revue française de pédiatrie*, deux cas de syphilis congénitale chez des enfants. J'ajoute aux aperçus précédents un cas nouveau non moins intéressant au point de vue clinique.

Zenon K., quatorze ans, n° 18291 (2) entre à l'hôpital le 19 novembre 1926, se plaignant de fièvre et de douleurs fréquentes dans la région hypogastrique, rebelles au traitement et apparaissant indépendemment des repas. Le malade arrive avec le diagnostic : appendicite, tuberculose des deux sommets.

Le père du malade est décédé subitement par suite d'empoisonnement. La mère, âgée de quarante-huit ans, est bien portante. Elle a eu huit accouchements et quatre avortements. Six enfants sont morts dans la première année de leur vie. Il en reste deux : notre malade et son frère cadet, âgé de dix ans, grandissant tous deux dans de mauvaises conditions hygiéniques.

L'aîné a fait deux maladies dans son enfance : un ictère à deux ans, la rougeole à six ans. Depuis trois ans il éprouve souvent de la fièvre et des troubles gastro-intestinaux ; il tousse et maigrit. En 1925, après un long traitement ambulatoire, il est reçu dans un sanatorium des affections pulmonaires à Maloryta, où il reste pendant six mois. La cure au sanatorium n'a pas amené d'amélioration, son état s'est même beaucoup aggravé les dernières semaines. Le malade vient souvent à la consultation externe à cause de la fièvre qui atteint 39°, de nausées fréquentes et d'accès de violentes douleurs dans la région hypogastrique.

Etat actuel.— Taille de son âge, bien constitué, mal nourri, pâle. Blond. Poids : $39^{kg},600$. Température : 37°,2-38°,9, type irrégulier. Réaction de Pirquet négative. Réaction de Mantoux positive. Réaction à la luétine positive. Le squelette ne présente rien à signaler. Articulations libres. Ganglions non hypertrophiés. Glande thyroïde normale. Le malade présente un type prononcé de « neurasthénique » : vive intelligence, sensibilité facile à émouvoir, grande tendance à pleurer sans raison. Surexcitation de tous les réflexes : tendineux, cutanés, pupillaires. Bronches, larynx : rien à signaler. Le pouls, régulier, bat à 84-100 par minute. Tension sanguine : Mx 120, Mn 80. Viscocité 1 : 5. Bruits cardiaques nets. Aux poumons, point de lésions, ni à la percussion, ni à l'auscultation. La radiographie du thorax ne décèle point d'altérations. La région appendiculaire est libre. L'examen de l'abdomen montre au palper la présence d'une tumeur dans la région sus-ombilicale. Celle-ci est d'une consistance dure, de surface lisse ; elle est douloureuse à la pression, mobile avec les déplacements du diaphragme. A l'expiration, elle reste à deux doigts au-dessus de l'ombilic et dépasse aussi de deux doigts la ligne mamelonnaire gauche. La tumeur semble être unie au lobe hépatique gauche. Le lobe hépatique droit n'est pas hypertrophié ;

(1) Lire notre article L'injection intratrachéale à haute dose (*Archives générales de médecine*, février 1912, p. 105-139). Trachéofistulisation temporaire et permanente (*Presse médicale*, 20 août 1924, avec bibliographie antérieure). — CAUSSADE, G. ROSENTHAL et SURMONT, Gangrène pulmonaire traitée par la trachéofistulisation (*Soc. médicale des hôpitaux*, 28 mars 1924).

(2) Cas présenté à la séance clinique de la *Société médicale de Varsovie* le 7 décembre 1926 et à la séance clinique de la *Société polonaise de pédiatrie* le 22 décembre 1926.

sa surface est lisse et n'accuse point de tuméfaction. Rate : non palpable.

Examens de laboratoire. — Sang : hémoglobine, 60 p. 100 (Sahli) ; globules rouges : 7 140 000 ; coefficient : 0,42. Globules blancs : 8 700. Polynucléaires neutrophiles : 58 p. 100 ; lymphocytes : 31 p. 100 ; éosinophiles : 6 p. 100 ; transitoires : 5 p. 100. Hématoblastes : 250 000 ; réfractomètre : 1, 3479 (albumine : 6,93 p. 100). Sédimentation globulaire accélérée (dans l'appareil de Linzenmayer 28 minutes = 18 millimètres). Urée sanguine : 0,14 p. 1 000 ; cholestérine : 1,50 p. 1 000. Réaction de Bordet-Wassermann très positive (Bordet-Wasermann négatif chez la mère, chez le frère très positif). Réaction de précipitation du plasma avec quatre antigènes d'échinocoque : négative. Réaction de déviation du complément avec ces mêmes antigènes : négative.

L'examen bactériologique des expectorations, après une toux provoquée, ne décela point de bacilles de Koch.

L'examen du contenu gastrique après un repas d'épreuve d'Ewald montra : acidité générale : 53 ; acide chlorhydrique libre : 35, c'est-à-dire 1,27 p. 1 000 ; réfractomètre : 1,3380.

Pas d'acide lactique ni d'acides gras. Présence de caséine, de maltose, de dextrose. Absence de sang occulte.

Le contenu duodénal est examiné d'après l'épreuve de Meltzer-Lyon : dans le premier temps il est jaune d'or, à viscocité moyenne ; dans le second temps, après l'introduction de 10 centimètres cubes de la solution de sulfate de magnésie il est brun foncé ; dans le troisième, jaune-citron, plus clair, moins consistant. Albumine : 0,6 p. 100 ; urobilinogène et lipase présents ; quantité de diastase diminuée ; trypsine absente.

L'épreuve à la glucose (50 grammes + 400 grammes d'eau) fait constater une diurèse régulière, les urines restent dépourvues de sucre. Sucre sanguin à jeun : 0,075 p. 1 00 ; deux heures après : 0,086 p. 100 ; quatre heures : 0,118 p. 100 ; six heures : 0,12 p. 100.

Urines : acides ; densité : 1 017 ; absence d'albumine et de sucre ; urobilinogène présent ; épreuve de Hay : négative ; urée : 8,57 p. 1 000 ; acide urique pendant un régime sans purines : 2,70 p. 1 000 ; chlorures : 10,70 p. 1 000 ; pas de pigments biliaires ; urobiline : traces ; acide glycuronique présent ; dépôt sans caractères pathologiques.

Selles : maintes épreuves de Telleman n'y ont découvert ni œufs de parasites, ni bacilles de Koch, ni sang occulte.

Diagnostic : syphilis congénitale tardive, hépatite syphilitique.

Evolution de l'affection : durant les douze premiers jours, l'enfant a une fièvre irrégulière allant de 37° à 39° ; il se plaint de coliques dans la région hypogastrique, ce qui lui fait souvent refuser toute nourriture. Au bout d'une huitaine on recourt à un traitement spécifique sous forme de frictions avec de l'onguent gris à 2 grammes. Après la septième friction on note une amélioration sensible, la température redevient normale et se maintient telle jusqu'à la fin. Les douleurs, nausées et autres troubles gastriques disparaissent ; l'enfant reprend de l'appétit et au bout de huit jours son poids augmente de 1^kg^,250. Après une quinzaine de traitement, le lobe hépatique gauche devient non seulement indolore, mais reprend même ses dimensions normales, sans qu'il y ait trace de tumeur. L'urobilinogène a disparu des urines.

La réaction de Bordet-Wassermann, contrôlée le 16 janvier, reste toujours très positive. Le 17 janvier 1927, le malade quitte l'hôpital en état tout à fait satisfaisant avec un accroissement de poids de 5 kilogrammes.

On l'adresse à la consultation externe pour le traitement à suivre.

Le cas en question, bien que diagnostiqué un peu à la hâte, puisqu'en moins d'une semaine, a exigé toute une série d'analyses. Grâce à celles-ci, j'ai réussi à assurer le diagnostic, sans attendre la preuve thérapeutique du traitement spécifique.

Bien que décidé à ne me laisser guider que par mes propres constatations, j'ai dû discuter le diagnostic tout fait que l'enfant nous apportait : « Tuberculose des sommets, appendicite à opérer. » Ces deux maladies sont du nombre de ces affections « simples », auxquelles on a journellement affaire. L'examen physique du thorax, renouvelé deux ou trois fois et constaté comme négatif, ne prouve rien encore. On se trouve en présence du fait établi, que le malade a paru devant plusieurs commissions médicales, composées de spécialistes, que ceux-ci l'avaient déclaré « tuberculeux » l'an dernier, et que c'est en cette qualité qu'il a fait, en compagnie de son frère cadet, un séjour de plusieurs mois dans un sanatorium consacré au traitement des affections pulmonaires. Vu l'énorme insuffisance des sanatoriums pour tuberculeux en Pologne, le simple privilège d'avoir fait une cure dans l'un de ceux-ci devait laisser une empreinte spéciale, non seulement sur la mentalité de l'enfant malade, mais aussi sur son « carnet de santé ». Par suite de ce fait, un médecin

consciencieux devait envisager de très près l'étiologie bacillaire.

Mais, dans le cas en question, ni l'examen physique des poumons, ni l'examen bactériologique répété des expectorations provoquées, ni l'examen des selles d'après la méthode de Bezançon, ni la radiographie des poumons et des régions hilaires ne permettaient d'attribuer les phénomènes morbides à la tuberculose pulmonaire.

L'examen décelait par contre une tumeur sus-ombilicale, correspondant par sa localisation au lobe hépatique gauche. Cette tumeur était douloureuse, il est vrai, mais ne pouvait toutefois être un abcès sous-hépatique ou sous-diaphragmatique, puisque le sang du malade ne présentait pas de leucocytose. Les abcès sous-hépatiques sont généralement d'origine appendiculaire, et il n'y avait pas d'appendicite dans le cas actuel.

L'éosinophilie de ce malade posait la question d'un kyste hydatique. Contre l'existence de celui-ci plaidaient les résultats négatifs de la précipitation et de la déviation du complément.

En raison de l'absence de lésions du côté du cœur et des vaisseaux, il était impossible de rapporter l'affection hépatique à une cardiopathie. Celle-ci, avec la tuberculose et la syphilis, est une des plus fréquentes causes des affections hépatiques chez les adolescents. L'absence de lésions tuberculeuses dans les autres organes rendait invraisemblable la supposition d'une forme localisée de tuberculose hépatique. Par contre, tous les phénomènes observés faisaient penser à la syphilis. A l'anamnèse caractéristique (quatre avortements et six décès précoces chez les frères et sœurs) correspondait la réaction positive du Bordet-Wasserman et de Sachs-Georgi dans le sang, ainsi que la réaction cutanée à la luétine. La réaction de Biernacki de la sédimentation globulaire était, d'accord avec l'observation générale, très accélérée. L'état fébrile, qui accompagnait l'évolution de cette syphilis tardive à la localisation hépatique, ne nous étonnait pas, vu que la fièvre au cours d'une syphilis des organes internes a depuis longtemps acquis « droit de cité » dans la clinique de cette affection.

Mais d'où venait la fièvre? Avait-on affaire à une espèce de fièvre résorbante, comme le veut Bäumler? ou bien à une fièvre provenant de la lésion du foie conformément à l'idée de Gerhardt? Était-ce un effet de l'action des toxines, suivant l'opinion de Hermann, de Pariser et de Schegelmann? N'y avait-il pas lieu aussi de soupçonner enfin une lésion directe des centres régulateurs de la température dans la moelle prolongée, phénomène que n'exclut pas Schlesinger dans sa monographie *La syphilis tardive fébrile*?

Peu importe d'ailleurs le mécanisme de cette affection en présence de faits indéniables: *a*) qu'une riche expérimentation clinique constate l'existence de la fièvre au cours de la syphilis des organes internes; *b*) que celle-ci peut prendre des aspects divers simulant tantôt fièvre intermittente, fièvre continue ou fièvre irrégulière; *c*) que la diversité de ces symptômes les fait souvent confondre avec ceux de la tuberculose. En effet, Schlesinger va jusqu'à prétendre que bien souvent, dans les sanatoria pour tuberculeux, la fièvre hectique n'est nullement causée par la tuberculose, mais par la syphilis tardive.

Une bronchite, liée à une affection des voies respiratoires supérieures, favorise l'erreur de diagnostic. Ce fait a bien eu lieu dans notre cas, et pour cette raison, à cause du caractère par excellence social du problème de la tuberculose, présente-t-il une importance pratique de premier ordre.

Restait à résoudre un autre problème, dont l'importance était plutôt théorique : l'hépatite syphilitique chez notre malade était-elle gommeuse ou interstitielle? L'anatomie pathologique nous apprend que la syphilis hépatique se développe sous la forme d'une hépatite interstitielle plus ou moins généralisée, ou d'une tumeur gommeuse circonscrite. Souvent aussi on rencontre ces deux formes l'une à côté de l'autre. Chez les nouveau-nés, atteints de syphilis congénitale, on observe des formes caractéristiques de cirrhose hypertrophique interlobulaire, envahissant également le foie entier et accompagnée d'ordinaire d'hypertrophie de la rate. Les gommes en question apparaissent aussi bien dans la syphilis congénitale que dans la syphilis acquise, et par rapport au foie on les voit se localiser de préférence dans la région du ligament suspenseur de celui-ci. Dans les processus superficiels il y a réaction de la capsule (périhépatite). Dans notre cas, on ne décelait nullement l'hypertrophie de la rate, qui accompagne en général l'hépatite interstitielle. La localisation de la tumeur dans le lobe gauche, jointe aux oscillations de la température, plaidait pour l'hépatite gommeuse. Ce sont justement ces deux symptômes, la localisation dans le lobe gauche et la fièvre, que Janusz-kiewicz signale comme caractéristiques pour l'hépatite gommeuse. Le traitement adopté en conséquence a fait disparaître non seulement les douleurs accompagnant la périhépatite caractéristique, mais aussi la tumeur elle-même, sans laisser trace, pour le moment, de la déformation

du lobe gauche du foie. Il est fort probable que, dans le temps à venir, aura lieu la cicatrisation, sous forme d'une encoche, plus profonde à l'endroit de l'ancien foyer morbide (1).

ACTUALITÉS MÉDICALES

L'épreuve de Meltzer-Lyon chez les cholécystectomisés.

G. Calli (*Atti della Societa medico-chirurgica de Padova*, septembre-décembre 1926) a pratiqué l'épreuve de Meltzer-Lyon chez 32 cholécystectomisés, tantôt quelques jours après l'acte opératoire, tantôt au bout de plusieurs mois, tantôt après trois ou quatre ans. Les malades étaient à jeun, et la position de la sonde contrôlée radioscopiquement. Dans 26 cas, on constata l'absence de bile B ; dans 2 cas (après douze et trente-six mois), 6 à 3 centimètres cubes de bile légèrement foncée ; dans 4 cas (3 après vingt-quatre et 1 après trente-six mois) de la bile à peine jaunâtre. L'auteur explique les 2 cas où l'on constata la présence de bile foncée par une dilatation des canaux biliaires. Il conclut de ses recherches que la bile B semble bien provenir de la vésicule et que, malgré des discussions récentes, l'épreuve de Meltzer-Lyon doit garder toute sa valeur.

Jean Lereboullet.

La glycémie au cours du pneumothorax artificiel.

Chez 17 malades, T. Incherini (*Tubercolosi*, mars 1927) a étudié les variations du taux de la glycémie à la suite des insufflations. Chaque création de pneumothorax s'accompagne d'une légère hyperglycémie due à une diminution de la ventilation pulmonaire ; cette hyperglycémie débute au bout de deux heures et augmente progressivement pendant vingt-quatre heures, pour diminuer ensuite et reprendre les valeurs primitives au bout de quelques jours ; elle est en rapport direct avec la quantité d'air insufflé, et atteint des taux particulièrement élevés après le pneumothorax bilatéral. Au cours des insufflations ultérieures, on observe le même phénomène. Ces oscillations du taux de la glycémie ne dépendent pas de l'allure du processus tuberculeux, mais seulement du trouble apporté à la fonction respiratoire ; elles ont été absolument superposables dans un cas de gangrène.

Jean Lereboullet.

Effets de la ligature des vaisseaux hépatiques sur la régulation du taux de la glycémie.

Les expériences que rapporte F. Conti (*Minerva medica*, 31 octobre 1927) ont porté sur 30 lapins. La ligature du pédicule hépatique provoqua une notable hypoglycémie ; la ligature de la veine porte isolée donna aussi une hypoglycémie marquée ; la ligature de l'artère hépatique, au contraire, provoqua de l'hyperglycémie. L'aspect de la courbe de la glycémie provoquée par une injection intraveineuse de glucose ne semble pas avoir subi de modification notable du fait de la ligature partielle ou totale du pédicule hépatique. L'auteur conclut de cette dernière expérience que la suppression fonctionnelle du foie n'a pas d'influence sur la disparition du glucose intraveineux de la circulation, et qu'on doit, par suite, considérer que l'épreuve de la glycémie alimentaire n'est pas un moyen de diagnostic sur lequel on puisse compter pour déceler l'insuffisance fonctionnelle de cet organe.

Jean Lereboullet.

Les épreuves de la glycémie alimentaire et adrénalinique dans la maladie de Heine-Medin et les paralysies cérébrales infantiles.

Les recherches pratiquées sur 20 enfants atteints de maladie de Heine-Medin, 15 enfants atteints de paralysies cérébrales infantiles, et 6 enfants sains, par A. de Capite (*La Pediatria*, 15 novembre 1927), lui ont montré que, dans le premier groupe, la glycémie présentait de fortes oscillations (0,058 à 0,102 p. 100), dont la moyenne ne différait guère de celle des enfants sains, tandis que, dans le deuxième groupe, le taux moyen était notablement augmenté dans 41 p. 100 des cas, avec des valeurs maxima atteignant 0,112 à 0,126 p. 100. L'ingestion de glucose provoqua, dans la maladie de Heine-Medin, une augmentation légère (moins de 20 p. 100) mais durable du taux de la glycémie, alors que dans les paralysies cérébrales, cette augmentation était notable et de courte durée. L'hyperglycémie plus élevée obtenue par l'injection d'adrénaline fut aussi beaucoup moindre dans les maladies de Heine-Medin que dans le second groupe. L'auteur explique l'hyperglycémie des paralysies cérébrales par des modifications du système endocrinien dues à une excitation du sympathique, vraisemblablement lésé au niveau de ses centres cérébraux, et l'hyperglycémie alimentaire légère et prolongée de la maladie de Heine-Medin par un désordre neuro-musculaire, qui compromettrait la fonction glycopexique.

Jean Lereboullet.

(1) A. Gluzinski, Quelques remarques sur la syphilis hépatique du point de vue clinique (*Lwow. Tyg. Lek.*, 1912, n° 22).

A. Gluzinski, Sur le problème du diagnostic de la syphilis pulmonaire (*Polskie Arch. Med. Wewn.* t. X, f. 1, 1923).

Januszkiewicz, *Polskie Arch. Med. Wewn.*, t. II, 1925. — Ier *Congrès de médecine polonaise*, 1923, à Wilno.

Mikulowski, Syphilis congénitale avec lésions des organes internes chez un enfant tuberculeux de treize ans (*Pedj. Polska*, t. IV, f. 3, 1924).

Mikulowski, Syphilis congénitale chez un enfant tuberculeux de treize ans (*Arch. de méd. des enfants*, t. XXIX, n° 1, 1926).

Mikulowski, Sur la clinique de la coqueluche et de la syphilis congénitale (*Polska Gaz. Lekarska*, n° 36, 1926). *Revue franç. de pédiatrie*, t. II, n° 3, juillet 1926.

Nobécourt, Pichon, Prétet, *Arch. de méd. des enfants*, n° 3, mars 1927.

Schlesinger Hermann. Die fieberhafte Spätsyphilis (*Erg. d. inner. Med. u. d. Kindhei.*, 1923).

Le Gérant : J.-B. BAILLIÈRE 5760-27. — Corbeil. Imprimerie Crété.

REVUE ANNUELLE

LES MALADIES DES VOIES RESPIRATOIRES EN 1928

PAR

Pierre LEREBOULLET et **Marcel DAVID**
Professeur agrégé à la Faculté, Médecin de l'hôpital des Enfants-Malades.
Interne des hôpitaux de Paris.

De nombreux travaux sont venus enrichir, cette année encore, la pathologie de l'appareil respiratoire ; nous nous garderons d'en faire un exposé complet, mais nous nous efforcerons de mettre en lumière certains d'entre eux, ayant trait à la physiologie et à la sémiologie respiratoires, à la clinique et à la thérapeutique.

Nous insisterons particulièrement sur les congestions pulmonaires, la gangrène et les abcès du poumon, la syphilis broncho-pulmonaire et la dilatation bronchique, sujets plus spécialement étudiés.

L'aspergillose pulmonaire a été l'objet d'intéressants travaux, mais précisément M. Nicaud, qui avec M. Macaigne, l'a particulièrement étudiée, apporte dans ce numéro un exposé très complet de la question. D'autres travaux et notamment l'article de M. Pasteur Vallery-Radot sur l'asthme des foins, précisent utilement certains points de la pathologie respiratoire.

Si nous ne croyons pas devoir revenir sur la question, pourtant très actuelle, des broncho-pneumonies infantiles, du rôle du bacille diphtérique dans leur genèse, de leur traitement par les vaccins, c'est qu'elle a été abordée dans ce numéro l'an dernier et traitée très à fond dans le numéro consacré aux maladies des enfants. Elle est au surplus encore à l'étude.

Physiologie et sémiologie respiratoires.

Action du poumon sur la coagulation du sang. — Le professeur Roger et M. L. Binet (1), auxquels nous devons déjà tant d'études sur la physiologie du poumon, ont étudié l'action du poumon sur le sang circulant en comparant le sang du cœur droit à celui du cœur gauche, qu'ils ont recueilli par la technique suivante : une sonde introduite par la jugulaire externe et poussée jusqu'au ventricule droit permet de prélever le sang du cœur droit. Celui du cœur gauche est pris dans la carotide ; mais, pour que les résultats soient comparables, on lui fait traverser une sonde identique à celle qui a servi à recueillir le sang veineux. Sur le chien normal, cette technique a donné les résultats suivants : 1° le sang artériel se coagule plus lentement que le sang veineux, mais le caillot est plus rétractile ; 2° le sang asphyxique se coagule plus rapidement que le sang normal ; 3° le sang artériel est moins riche en calcium que le sang veineux. D'autre part, Doyon a montré que l'injection intraveineuse de peptone entraîne un retard de la coagulation et que le caillot, une fois formé, se redissout facilement. Il semble ainsi que le poumon réponde à l'injection de peptone par l'élaboration d'une antithrombine.

Action du poumon sur le métabolisme des hydrates de carbone et des graisses. — Poursuivant leurs recherches, MM. Roger et Binet ont analysé l'action du poumon sur la glycémie et sur la lipémie. On sait, depuis les travaux de Chauveau, que le sang veineux contient moins de sucre que le sang artériel.

Les auteurs ont repris ces travaux en dosant comparativement le sucre libre et le sucre protéidique. Comme Chauveau, ils ont trouvé le sang du cœur gauche plus riche en sucre libre ; par contre, il contiendrait moins de sucre protéidique ; durant la traversée du poumon, ce sucre serait attaqué, et du glucose mis en liberté.

Le poumon aurait aussi une action destructive prononcée sur l'acide lactique du sang.

Enfin, les auteurs ont dosé comparativement les graisses du sang veineux et du sang artériel. Ils ont trouvé 0gr,48 pour le second, et 0gr,41 pour le premier, en opérant sur 100 centimètres cubes.

Les graisses qui réussissent à traverser le parenchyme pulmonaire se modifient ensuite dans le courant circulatoire par un phénomène comparable à la glycolyse.

Exploration des fonctions respiratoires. — L'exploration des fonctions respiratoires dans les maladies du poumon a été poursuivie par le professeur L. Bernard, Binet et Olivier (2), par l'*étude du CO^2 alvéolaire*. On sait que le CO^2 alvéolaire renseigne sur le CO^2 du sang artériel ; pareille étude permet de savoir si le sang artériel sortant du poumon a une teneur normale ou anormale en CO^2, et cela sans avoir recours à une méthode délicate et parfois dangereuse : la ponction artérielle. Les auteurs ont étudié les variations du CO^2 alvéolaire dans diverses pneumopathies.

L'emphysème pulmonaire mérite une mention spéciale, et cela se conçoit aisément si l'on pense aux perturbations engendrées par cette maladie dans la ventilation ; chez les emphysémateux pulmonaires, la tension du CO^2 alvéolaire, au lieu du chiffre normal de 40 milligrammes de Hg, atteint des chiffres s'échelonnant entre 45 et 70 milligrammes de mercure. Dans la bronchite chronique, la tension du CO^2 alvéolaire oscille autour de 45 milligrammes de Hg ; dans certains cas d'artérite pulmonaire, la tension s'est toujours montrée très élevée. Enfin, dans la tuberculose pulmonaire, les

(1) Professeur ROGER et L. BINET, *Journal médical français*, n° 17, juillet 1927.

(2) L. BERNARD, L. BINET et OLIVIER, *Soc. méd. des hôp.*, 6 mai 1927, et *Journal médical français*, n° 17, juillet 1927 — DAUTREBANDE et SPEHL, *Soc. de biologie*, p. 541, 1925. — CIVALLERI, *Il Policlinico*, 18 avril 1927, p. 576.

résultats sont variables : lorsqu'il s'agit de lésions fibreuses du poumon, par suite d'un défaut de circulation de l'air dans les alvéoles, le CO^2 alvéolaire s'élève ; au contraire, dans les lésions destructives, caséeuses, par suite de l'hyperventilation pulmonaire, le CO^2 alvéolaire baisse. Et ces constatations peuvent avoir un intérêt pronostique ; les auteurs insistent sur les réserves qu'il importe d'émettre chez les tuberculeux dont le CO^2 alvéolaire est abaissé au-dessous de la normale. A la suite des recherches de Dautrebande et Spehl, L. Bernard et ses collaborateurs insistent sur la signification pronostique favorable de l'augmentation de la tension alvéolaire du CO^2 au cours du pneumothorax thérapeutique, alors que l'abaissement de cette tension doit faire craindre l'échec de la collapsothérapie.

On peut rapprocher de ces constatations les recherches de Civalleri qui a noté une *diminution notable de la capacité respiratoire* chez tous les sujets atteints de tuberculose pulmonaire : diminution proportionnelle au degré et à l'extension des lésions évolutives, mais qui existe dès le stade du début et peut être d'un utile secours à cette période où le diagnostic est toujours si délicat. De même le professeur Bezançon, Guillaumin et Celice (1) ont étudié *l'acidose gazeuse au cours des scléroses pulmonaires*. Le poumon joue un rôle important dans le maintien de l'équilibre acido-basique, en éliminant un plus ou moins grand volume de CO^2. Les auteurs ont mesuré le *p*H d'un grand nombre de scléreux pulmonaires non tuberculeux. Ils ont constaté que, pour un champ d'hématose restreint, l'équilibre acido-basique du sang est maintenu près de la normale tant que la polypnée inconsciente assure une ventilation suffisante ; l'insuffisance de ventilation se traduit par une acidose gazeuse qui pourra être tolérée pendant longtemps, mais qu'exagérera encore l'apparition de poussées fluxionnaires. Quand, chez un scléreux pulmonaire, il y a en plus une légère décompensation cardiaque, sans stase périphérique, l'équilibre acido-basique est instable ; il n'est maintenu aux environs de la normale que grâce à la polypnée ; une déficience myocardique un peu plus marquée ou une poussée fluxionnaire aiguë suffisant à basculer le *p*H vers l'acidose gazeuse.

L'étude du *p*H et de la réserve alcaline peuvent donc chez les scléreux, et dans certaines conditions rigoureuses de technique, apporter un élément intéressant pour l'évaluation de la valeur fonctionnelle du poumon.

Le rôle de la rate dans les troubles respiratoires. — L. Binet (2) a montré qu'il existe des relations étroites entre la rate et la fonction respiratoire. C'est ainsi qu'au cours de l'asphyxie réalisée expérimentalement chez le chien, il existe une polyglobulie considérable allant jusqu'à 6 millions et plus.

Cette polyglobulie est progressive, générale (périphérique et centrale), ne disparaît que lentement à la suite de l'amélioration provoquée par la respiration artificielle, et peut se reproduire lorsqu'on détermine une nouvelle asphyxie quelques heures après. Fait capital, cette polyglobulie ne s'observe pas si on asphyxie un chien splénectomisé ; ce qui tend à prouver que la polyglobulie est l'œuvre de la contraction splénique engendrée par l'asphyxie. De même l'anoxémie aiguë réalisée par la dépression barométrique au cours des séjours à de hautes altitudes, déclenche une polyglobulie du même ordre (professeur A. Strohl, L. Binet et Mlle B. Fournier) (2). Cette polyglobulie, véritable réaction de défense, pourrait être facilitée par des agents thérapeutiques spléno-contracteurs, au premier rang desquels il faut placer l'adrénaline et l'extrait de genêt. On augmenterait ainsi, au cours des asphyxies, la capacité respiratoire du courant sanguin en élevant le taux des hématies par la détermination d'une « chasse splénique ».

Il est intéressant de rapprocher de ces faits l'article récent de Ch. Richet fils (3), consacré à la *physiologie des altitudes*. Les modifications respiratoires constatées au cours des ascensions ou des séjours dans des caissons à vide, consistent d'abord en une polypnée croissante jusqu'à 6 000 mètres ; puis ensuite apparaît une chute assez rapide de cette polypnée désignée par l'auteur sous le nom d'*oligopnée*, aboutissant peu à peu à l'*anisopnée*. Cette dernière est caractérisée par des respirations très inégales, tantôt purement costales, tantôt à la fois costales et diaphragmatiques.

D'autre part, la capacité pulmonaire est diminuée, probablement par suite de l'action des gaz intestinaux et de l'élévation du diaphragme ; de plus, la quantité de CO^2 exhalé est très augmentée.

Signalons enfin, à propos de ces divers travaux d'ordre physiologique, l'intéressante revue documentaire publiée récemment par Justin Roux sur les *nouvelles acquisitions en physiologie pulmonaire*, où le lecteur trouvera notamment nombre de renseignements très précis sur la ventilation pulmonaire, sur les fonctions intimes du poumon et la question des graisses, sur la fonction d'élimination du poumon.

Les méthodes d'exploration pulmonaire.

Les procédés d'exploration pulmonaire sont nombreux, mais doivent être mis en œuvre avec rigueur et précision. Le professeur Sergent a tout récemment fort bien résumé les règles que l'on doit observer dans cette exploration et rappelé les progrès accomplis.

Chaque année, des procédés nouveaux sont étudiés ; c'est ainsi que Vernieuwe (4) en a décrit deux : la *transauscultation par diapason*, et une *méthode d'orientation par percussion directe*.

(1) Professeur BEZANÇON, GUILLAUMIN et CELICE, *Soc. méd. des hôp*, 8 juillet 1927, et CELICE, Thèse de Paris, 1927.

(2) L. BINET, *Journal médical français*, juillet 1927. — Professeur A. STROHL, L. BINET et Mlle B. FOURNIER, *Soc. de biologie*, p. 148, 18 juin 1927. — LÉON BINET, *Archives médico-chirurgicales de l'appareil respiratoire*, t. II, n° 3, 1927.

(3) CH. RICHET fils, Cinq leçons d'actualité physiologique. Baillière et fils éditeurs, 1927. — J. ROUX, *Arch. médico-chirurgicales de l'appareil respiratoire*, avril 1927.

(4) SERGENT, *Journal de médecine et chirurgie pratique*, 10 janvier 1928. — M. VERNIEUWE, *Bulletin de l'Académie royale de Belgique*, 18 décembre 1926, p. 767-779.

Dans le premier procédé, Vernieuwe emploie un diapason dont il pose le pied en avant sur la ligne médiane au milieu du bord supérieur du manubrium sternal. Il place, après avoir fait vibrer le diapason, un stéthoscope au-dessus de l'épine de l'omoplate dans la fosse sus-épineuse, successivement dans ses parties interne, moyenne et externe. Ce procédé évalue la propagation du son au travers de toutes les parties constituantes du sommet thoracique. Pour arriver à des conclusions cliniques suffisantes, il faut établir, par la transauscultation comparative des deux sommets, quel est le côté qui transmet le moins longtemps les sons. On note ensuite, en transportant le pavillon du phonendoscope du côté le plus silencieux vers l'autre côté, pendant combien de secondes le son persiste encore de ce côté. L'existence d'une différence de durée dans la perception d'un côté à l'autre, puis l'appréciation exacte de cette différence de durée en faveur d'un des côtés, constituent deux éléments importants à noter. D'après Vernieuwe, la transauscultation permettrait dans certains cas de poser un diagnostic plus précoce que par tout autre procédé.

Le deuxième procédé : méthode d'*orientation par percussion directe*, n'a de valeur que lors d'un examen d'orientation rapide d'un pulmonaire. Dans ce procédé, on divise le sternum en tiers dans le sens de la longueur, et l'on percute directement cet os en deux endroits précis à l'aide de l'index formant marteau, d'abord au point d'union de son tiers supérieur et de son tiers moyen ; ensuite au point d'union de son tiers moyen et de son tiers inférieur.

Normalement, les deux bruits ainsi produits sont pratiquement identiques; si le premier bruit est plus mat que le second, il existe, le plus souvent, une lésion apicale uni ou bilatérale. Si le deuxième bruit est notablement plus mat que le premier, c'est aux bases pulmonaires qu'il faut s'attendre à trouver la lésion.

La tension veineuse dans les affections broncho-pulmonaires. — La mesure de la tension veineuse mérite de prendre place parmi les procédés d'exploration des fonctions pulmonaires.

Dans un article d'ensemble, Du Pasquier (1) résume les principales données fournies par l'étude de la tension veineuse au cours des diverses pneumopathies. A la suite des travaux de Villaret et ses élèves, il faut savoir que l'hypertension veineuse est un signe précoce de gêne circulatoire pulmonaire chez les emphysémateux, asthmatiques, bronchiteux chroniques et en général chez tous les scléreux. Cette hypertension n'est que passagère lorsque le cœur est encore suffisant; aussi, quand elle devient permanente, doit-on craindre l'apparition prochaine d'une insuffisance ventriculaire droite définitive à mauvais pronostic.

Étudiant la tension veineuse au cours de la stase veineuse simple et de l'hypertension pulmonaire, M. Villaret et Martiny ont constaté que dans l'hypertension pulmonaire la pression veineuse était toujours au-dessus de la normale, alors que dans la stase des veines pulmonaires, la tension veineuse n'est pas augmentée tant que le barrage constitué par le système capillaire pulmonaire n'est pas forcé.

La toux. — Ce symptôme banal de toute pneumopathie peut, dans certains cas, revêtir une valeur séméiologique considérable. C'est ainsi que C. Lian, Gilbert Dreyfus et Puech (2) insistent sur la toux cardiaque et la forme coqueluchoïde de l'insuffisance cardiaque.

La toux cardiaque est exceptionnellement liée à un syndrome médiastinal d'irritation ou de compression du pneumogastrique ou du récurrent gauche. Dans la plupart des cas, elle est l'expression clinique de l'insuffisance cardiaque réalisant soit un encombrement progressif de la circulation pulmonaire aboutissant à ces œdèmes congestifs passifs de l'hyposystolie, soit un encombrement aigu de la circulation pulmonaire extraînant des accidents respiratoires de plus en plus graves : quinte de toux, pseudo-asthme, œdème aigu.

La toux cardiaque n'est, en général, qu'une manifestation accessoire de l'insuffisance cardiaque, mais peut acquérir, dans certains cas, une valeur considérable, en étant le signe unique et révélateur d'une insuffisance cardiaque. L'intensité et la prédominance de cette toux sont parfois si prononcées qu'elle réalise une forme coqueluchoïde de l'insuffisance cardiaque, notion d'un grand intérêt pratique au point de vue du diagnostic comme du traitement.

Dans un autre ordre d'idées, Pagniez et Lerond ont signalé l'observation d'une toux incessante avec hémoptysie, éosinophilie massive et polyglobulie, due au tænia inerme. La toux, symptôme exceptionnel au cours de l'helminthiase, était intolérable, d'une violence inouïe, résistant à tout médicament. Quant aux hémoptysies, elles semblent devoir être rattachées à la polyglobulie.

Le radiodiagnostic lipiocolé. — Ce procédé d'exploration, qui a apporté tant de notions intéressantes et neuves, est toujours très en faveur dans les affections broncho-pulmonaires; il nous faut signaler cette année le travail très documenté de Chaudler Cautal Lond young (3) sur la question.

(1) Du Pasquier, *Revue médicale universelle*, n° 5, mai 1927. — Maurice Villaret et Martiny, *Société de biologie*, 29 janvier 1927.

(2) C. Lian et Gilbert Dreyfus, *Soc. méd. des hôp.*, 25 février 1927. — M. Pagniez et Lerond, *Soc. méd. des hôp.*, 15 décembre 1926.

(3) Chauder Cautal Lond young, *British med. Journal*, 5 février 1927. — Sergent, *Paris médical*, 26 novembre 1927. — Armand-Delille et J. Vibert, *Soc. méd. des hôp*, 28 mai 1926. — Rist, *Soc. méd des hôp*, 6 mai 1927.

Pour cet auteur comme pour la plupart des cliniciens français, la méthode est d'un grand secours dans les *ectasies bronchiques* (le professeur Sergent a récemment rappelé ici même tout ce que l'on doit attendre en pareil cas de cette méthode) ; elle permet aussi de distinguer une caverne superficielle d'un pneumothorax isolé. Par contre, dans les abcès du poumon, le lipiodol s'arrête habituellement à la périphérie de l'aire malade.

C'est encore le lipiodol qui a permis à Armand-Delille et Vibert de localiser une *pleurésie interlobaire* masquée par une spléno-pneumonie. Grâce à une injection de lipiodol dans la poche enkystée par l'aiguille qui avait servi à faire une ponction exploratrice et à retirer un peu de pus, les auteurs sont parvenus à opacifier suffisamment la cavité pleurale pour bien dissocier sur l'écran et le film les images de la spléno-pneumonie et celle de la pleurésie interlobaire. Un autre avantage de cette technique est qu'elle permet de repérer et d'aborder chirurgicalement certaines collections intrapulmonaires.

Néanmoins il faut connaître certains petits *inconvénients de la méthode* : M. Rist a signalé des accidents d'iodisme après lipiodiagnostic pulmonaire. Cet auteur distingue des *accidents immédiats*, fugaces, consistant en phénomènes oniriques, en agitation avec tachycardie, et qui semblent plutôt sous la dépendance de la novocaïne que de l'iode ; et des *accidents tardifs* dus à l'iode, et consistant en éruptions diverses : erythèmes circinés, énanthèmes, œdème de la face et du pharynx.

Libert et Bariéty sont du même avis, et rapportent deux cas où l'intolérance au lipiodol s'était traduite par un œdème localisé à la face et au cou, un état congestif du visage et du larmoiement; le tout ayant duré vingt-quatre heures.

Clinique et thérapeutique.

Les congestions pulmonaires et les œdèmes infectieux du poumon. — Caussade et Tardieu (1) ont insisté à plusieurs reprises cette année sur l'étiologie, la clinique et l'anatomie pathologique des congestions pulmonaires (du type Woillez en particulier), dont l'histoire est encore peu précisée. Ils ont eu recours, pour cette étude, à un moyen d'exploration peu employé jusqu'ici : la *ponction pulmonaire en série*.

Au cours de l'évolution d'une maladie de Woillez, les auteurs ont pratiqué, au deuxième puis au troisième jour, une ponction exploratrice profonde en plein parenchyme pulmonaire, au niveau du foyer congestif ; ponction qui a ramené un demi-centimètre cube de liquide séreux et sanglant. Dans les prélèvements, il a été mis en évidence des gouttelettes séro-albumineuses et surtout de très nombreuses cellules macrophagiques provenant vraisemblablement des cellules pulmonaires et traduisant une réaction épithéliale intense développée en un temps très court ne dépassant pas trois à quatre jours. Devant de telles constatations, les auteurs pensent que la brièveté de l'évolution de certaines affections aiguës du poumon tient à cette réaction épithéliale si prononcée. Mais n'y a-t-il pas lieu de se demander si un tel processus aigu, à la fois œdémateux et épithélial, n'est pas le point de départ d'une organisation scléreuse, secondaire mais définitive, d'autant plus à redouter que l'épanchement intra-alvéolaire, en l'absence de toute expectoration, doit se résorber sur place ?

On voit donc tout l'intérêt que peut avoir, dans l'étude des pneumopathies, la ponction pulmonaire qui met à la disposition du clinicien des liquides et des éléments presque vivants sur lesquels les colorants donnent des différenciations très sensibles et avec lesquels on peut même pratiquer des ensemencements, technique seule susceptible d'éclairer sur le mécanisme intime de nombreuses affections pulmonaires.

Les auteurs considèrent les différents types cliniques de congestion pulmonaire comme des manifestations tuberculeuses larvées d'un pronostic relativement favorable. Cette opinion offre un gros intérêt pratique, car elle incite le clinicien à dépister ces formes frustes, souvent cruciales de la tuberculose pulmonaire. Elle l'engage encore à ne formuler qu'avec prudence un pronostic toujours délicat qui ne saurait être basé que sur les résultats fournis par l'analyse des caractères évolutifs.

A côté des congestions pulmonaires de nature bacillaire, il faut connaître les congestions œdémateuses pulmonaires à pneumobacilles de Friedländer. Caussade et Tardieu (2) ont rapporté cinq observations d'œdèmes pulmonaires infectieux à bacilles de Friedländer ; la nature de ces congestions a été établie par la présence du microbe dans les crachats ou dans le liquide pleural, ainsi que par l'allure évolutive particulière de l'affection : état septicémique avec épanchements multiples des séreuses et lésions hémorragiques des capsules surrénales. Sur ces 5 cas, il faut signaler un cas de guérison et 4 cas mortels ; il est à retenir que cette affection n'est pas toujours mortelle ainsi que l'affirment les classiques, surtout que les lésions pulmonaires à type de congestion-œdème n'offrent nullement le caractère mutilant ou hémorragique qu'on leur attribue habituellement.

Nous rappelons, à ce propos, que Brulé, Huguenin et Gilbert Dreyfus (3) ont rapporté il y a quelques mois l'histoire d'une pneumopathie chronique à bacilles de Friedländer s'étant traduite par un syndrome de bronchectasie et ayant réalisé par son

(1) CAUSSADE et TARDIEU, *Soc. méd. des hôp.*, juin 1927, p. 817, et 16 décembre 1927.

(2) CAUSSADE et TARDIEU, *Soc. méd. des hôp.*, 24 juin 1927.

(3) BRULÉ, HUGUENIN et GILBERT DREYFUS, *Soc. méd. des hôp.*, 21 octobre 1927. — LEMIERRE et JEAN LEVESQUE, *Arch. des mal. de l'app. respiratoire*, avril 1927.

allure chronique, par ses poussées évolutives et ses hémoptysies, une « pseudo-tuberculose » très particulière. Ce fait s'oppose par son évolution et nombre de ses caractères aux pneumopathies à pneumobacilles de Friedländer à allure aiguë si bien étudiées récemment par MM. Lemierre et Jean Levesque.

L'asthme. — Cette question suscite toujours de nombreux travaux, et il faut citer avant tout la mise au point qu'en a faite le professeur Bezançon dans *la Médecine* (1), où il a surtout envisagé la pathogénie et la thérapeutique de l'asthme tandis que S.-I. de Jong y étudiait l'asthme d'origine ovarienne, A. Jacquelin, les parentés morbides de l'asthme; Étienne Bernard, les troubles vagosympathiques. Signalons aussi le petit livre plein de conseils pratiques que Galup et Ségard ont consacré à sa pathogénie et à son traitement.

Hutchinson est revenu sur l'asthme chez l'enfant ; il en distingue quatre variétés : l'asthme spasmodique vrai propre à la deuxième enfance, le *hayever* trop souvent diagnostiqué refroidissement, l'asthme bronchique ou bronchite spasmodique, le type bronchitique, plus particulier aux enfants et dont la nature spasmodique est souvent méconnue. Quant au soi-disant asthme thymique ou para-asthme des Américains, il est à distinguer de l'asthme.

Pour cet auteur, le paroxysme asthmatique est produit par les centres respiratoires qui sont mis en branle par une excitation psychologique, un réflexe parti du naso-pharynx ou par des substances véhiculées par le sang. L'asthme bronchique a fait l'objet d'un travail de Heckman. Ce dernier considère l'infection streptococcique comme la cause la plus fréquente de l'asthme bronchique ; l'asthme purement anaphylactique restant une exception. L'origine est une infection aiguë des voies respiratoires, laissant après elle une hyperesthésie des éléments nerveux due à une action des toxines.

L'auteur conseille un traitement précoce par autovaccins obtenus avec l'expectoration asthmatique.

De Paula Peruche (2) a étudié le rôle de l'hypercarbonémie dans le déclenchement de l'accès d'asthme. Cet auteur attribue un grand rôle à l'excès de CO^2 dans le sang dans la pathogénie de l'asthme, il recommande, comme traitement de cet état, la restriction des hydrates de carbone, l'aération continue et le goutte à goutte rectal de carbonate de soude. Dans certains cas, cependant, certains auteurs ont pu déterminer le point de départ exact de la crise d'asthme. C'est ainsi que Th. Reh a rapporté l'histoire d'un asthme provoqué par les émanations de chat, et guéri grâce à la désensibilisation par des cuti-réactions répétées à l'aide « d'un vaccin préparé à base de poils de chat ».

Mais surtout, il faut signaler les importants travaux de Pasteur Vallery-Radot, P. Gilbert, P. Blamoutier et F. Claude (3) sur le traitement de l'asthme et du coryza spasmodique par la rœntgenthérapie. Les auteurs ont traité 52 malades par la radiothérapie du hile pulmonaire ou de la rate, à raison de dix à douze séances successives (deux séances par semaine). La dose employée était de 500 R ou 2,5 H par séance, avec des appareils de radiothérapie moyennement pénétrants ; deux tiers des malades ont été guéris ou très améliorés. Un récent article de Gibert a ici même traité complètement cette question (3).

Récemment aussi, E. et H. Biancani ont consacré à l'analyse des résultats des agents physiques dans le traitement de l'asthme une excellente étude critique où ils mettent en relief l'action respective et les indications des rayons X et des rayons ultra-violets ; ceux-ci apportent souvent une amélioration très notable en exerçant d'une part immédiatement une action de choc et une action sur le vago-sympathique, d'autre part, plus tardivement, une action sur certains éperons ganglionnaires, sur certaines adénopathies médiastinales susceptibles d'entretenir la crise d'asthme.

La dilatation des bronches. — L'étiologie des ectasies bronchiques a été, de nouveau, très discutée. Pour le professeur Sergent, Cottenot et Couvreux (4), certaines dilatations bronchiques sont des complications secondaires à la sclérose pulmonaire, quelle qu'en soit la cause (gaz asphyxiants en particulier), et relèvent de la pathogénie pulmonaire, autrefois invoquée par Corrigan. Il faut rapprocher de cette opinion les trois observations publiées par le professeur Léon Bernard et Lamy, où la bronchectasie était liée à une sclérose pulmonaire de nature tuberculeuse. Chez ces trois sujets atteints d'un syndrome de dilatation bronchique typique, les auteurs ont pu, par des recherches persévérantes mettre en évidence le bacille de Koch dans les crachats d'une façon intermittente. Reprenant la question des rapports de la dilatation des bronches et de la tuberculose pulmonaire, ils admettent que, dans ces trois cas, la bronchectasie a été secondaire à une sclérose pulmonaire de nature tuberculeuse. Armand-Delille est du même avis, et a pu constater chez l'enfant la succession des faits suivants : spléno-pneumonie de Grancher, de nature tuberculeuse, puis signes de sclérose pulmonaire, enfin

(1) F. BEZANÇON, DE JONG, etc., *La Médecine*, mars 1927. — J. GALUP et M. SÉGARD, Collection des actualités de médecine pratique. G. Doin, éditeur. — HUTCHINSON, *British med. Journal*, 15 janvier 1927. — HECKMAN, *Act. O. R. L.*, fasc. 2, p. 285.

(2) DE PAULA PERUCHE (de São-Paulo), *Soc. méd. des hôp.*, 21 octobre 1927. — TH. REH, *Soc. méd. des hôp.*, 20 octobre 1927.

(3) PASTEUR VALLERY-RADOT, P. GILBERT, P. BLAMOUTIER et F. CLAUDE, *Soc. méd. des hôp.*, 1er avril 1927, et *Presse médicale*, 5 oct. 1927. — GIBERT. *Paris médical*, 4 février 1928. — E. et H. BIANCANI, *La Médecine*, mai 1927.

(4) SERGENT, COTTENOT et COUVREUX, *Soc. méd. des hôp.*, 18 mars 1927. — L. BERNARD et M. LAMY, *Soc. méd. des hôp.*, 29 avril 1927, p. 553. — ARMAND-DELILLE, *Soc. méd. des hôp.*, 29 avril 1927, p. 564.

signes de dilatation bronchique avec constatation de bacilles de Koch dans les crachats, alors seulement à cette dernière période.

De même, à la suite de L. Kindberg et Kourilsky, plusieurs auteurs sont revenus sur les ectasies bronchiques consécutives aux abcès gangreneux du poumon. Là encore, c'est la sclérose engendrée par ces abcès qui provoque l'apparition ultérieure de dilatation bronchique ; ces faits sont du même ordre que ceux qui sont actuellement décrits sous le nom d'« abcès bronchectasiques » par les auteurs américains (Aschner, Lilienthal, Linah).

En réalité, l'étiologie et la pathogénie des bronchectasies est différente suivant les cas, et on doit invoquer soit une théorie pulmonaire, soit une théorie pleurale, sur une théorie bronchique ; mais ces trois mécanismes sont souvent associés. Il n'en demeure pas moins vrai que, comme le remarque Rist, le mécanisme le plus fréquemment en cause est celui qui a pour origine la sclérose pulmonaire post-pneumonique ou post-broncho-pneumonique.

C'est aussi, sans doute, à la sclérose aboutissant ultime de ces pneumopathies qu'on doit rattacher l'existence des bronchectasies juxta-médiastinales inférieures se présentant sous le masque radiologique d'une pleurésie médiastine. Rist, Jacob et Trocmé (1) ont montré que la constatation d'une ombre triangulaire paravertébrale ne doit pas faire songer uniquement à une pleurésie médiastine postérieure pure, mais aussi à une dilatation des bronches postéro-inférieures s'accompagnant secondairement d'une réaction pleurale médiastine, rarement purulente, le plus souvent seulement adhésive. Il ne faut pas compter sur les symptômes, ni sur l'évolution pour faire le diagnostic ; la ponction exploratrice elle-même peut induire en erreur, car l'aiguille peut ramener du pus, en cas de dilatation bronchique, quand elle aura pénétré dans un foyer bronchectasique. Il est nécessaire de se baser sur trois faits : le radio-diagnostic lipiodolé positif en cas d'ectasie bronchique ; la présence d'un syndrome de compression médiastine et celle d'une image triangulaire à sommet tronqué par une ligne de niveau surmontée par une bulle transparente en cas d'empyème.

Les observations publiées par Sergent et Bordet, Apert, J. Tapie, Gendron et Levesque (2), confirment en tous points les faits précédents, et il semble qu'il faille poser en principe que « tout malade chez lequel on découvre une ombre triangulaire suggérant la pleurésie médiastine postérieure, est justiciable d'une injection intrabronchique de lipiodol » (2).

Parfois, pourtant, il est impossible de retrouver chez le malade atteint de bronchectasie le moindre antécédent infectieux ; on peut alors en discuter l'origine congénitale : théorie à laquelle une observation récente de Rist, Hirschberg, Ill et Raulot-Lapointe, où une bronchectasie unilatérale gauche était associée à une sténose bronchique droite probablement congénitale, semble donner un regain d'actualité. Il faut en rapprocher les faits de pseudo-pneumothorax chez un enfant présentant une large dilatation bronchique qui ont été rapportés par Ribadeau-Dumas, Chabrun et Mlle Wolf ; cette affection congénitale, souvent incompatible avec la vie, n'a pu être tolérée que parce qu'elle était partielle (3).

Rist a insisté encore, au cours de cette année, sur les formes frustes, méconnues autrefois, et dont le diagnostic est uniquement le fait de la bronchographie lipiodolée. C'est ainsi que Rist, Gally et Soulas ont pu rejeter le diagnostic de tuberculose pulmonaire chez un malade dont les bronchectasies droites inférieures se traduisaient uniquement par des hémoptysies abondantes, bel exemple de la forme hémoptoïque sèche décrite par le professeur Bezançon.

Parfois, au contraire, comme dans le cas rapporté par Rist et Soulas, tous les signes cliniques d'une dilatation bronchique existaient, alors que le radio-diagnostic lipiodolé était négatif, pour ne montrer des images bronchiques caractéristiques dans la partie postéro-inférieure du poumon droit, qu'assez longtemps après.

Les auteurs recherchent les causes auxquelles doit être attribué l'échec des premiers examens. Ils soulignent qu'il faut porter l'attention sur le triangle paravertébral et l'espace rétro-cardiaque. Le lipiodol doit être chauffé et introduit par simple injection transglottique, le malade maintenu en décubitus latéral pendant trois à quatre minutes, la tête soutenue par un aide, tandis qu'on évite de comprimer l'hémithorax exploré. Ce n'est souvent qu'un quart d'heure après l'injection que les bronchectasies de la base deviennent évidentes ; au bout de ce délai, deux clichés doivent être pris : l'un de face, l'autre en oblique antérieure gauche. Pour le professeur Sergent, il importe de faire exécuter au patient des inspirations profondes pendant et après l'injection.

Le traitement de la bronchectasie est envisagé tout au long dans un article d'ensemble d'Olmer et Isemein. Le traitement médical est avant tout palliatif ; seules, les méthodes médico-chirurgicales peuvent donner quelques résultats. Le pneumothorax donne des succès inconstants, et il est souvent impossible, en raison de la sclérose pleuro-pulmo-

(1) E. Rist, Jacob et Trocmé, *Annales de médecine*, n° 2, p. 144, février 1927 ; et E. Rist, P. Jacob et Soulas, *Soc. méd. des hôp.*, 20 mai 1927.

(2) Sergent et Bordet, *Soc. méd. des hôp.*, 27 mai 1927, p. 739.—Apert, *Soc. méd. des hôp.*, 10 juin 1927, p. 848.— J. Tapie, *Soc. méd. des hôp.*, 1er juillet 1927, p. 1039.— Gendron et Levesque, *Soc. méd. des hôp.*, 1er juillet 1927, p. 1059.

(3) Rist, Hirschberg, Ill et Raulot-Lapointe, *Soc. méd. des hôp.*, 6 mai 1927, p. 599. — Ribadeau-Dumas, Chabrun et Mlle Wolf, *Soc. méd. des hôp.*, 25 mars 1927.— Rist, Gally et Soulas, *Soc. méd. des hôp.*, 11 février 1927. — Rist et Soulas, *Soc. méd. des hôp.*, 9 décembre 1927. Olmer et Isemein, *Marseille médical*, 15 octobre 1926.

naire si fréquemment associée aux bronchectasies.

La phrénicectomie est particulièrement indiquée dans les lésions de la base et dans les cas pratiquement unilatéraux; mais il ne faut pas oublier que, « à côté des succès merveilleux, il y a des succès partiels, des échecs et même des dangers » (Rist).

La thoracoplastie n'a donné que des améliorations et non des guérisons complètes. Pour arriver à la guérison vraie, il faudrait supprimer la lésion ; la lobectomie, véritable traitement radical, entraîne une mortalité élevée, ne peut être employée que chez des sujets à bon état général, et semble n'avoir actuellement que des indications très restreintes.

La syphilis broncho-pulmonaire. — L'étude de la syphilis broncho-pulmonaire a fait, cette année, l'objet de quelques études. Nous n'insisterons que sur deux d'entre elles. Ce sont d'abord les travaux du professeur Sergent et de son élève Benda, sur les bronchites syphilitiques (1). Les auteurs insistent sur la remarquable affinité de la syphilis pour le tissu bronchique en général ; ils pensent que l'observation clinique permet de donner à la syphilis sclérosante des moyennes et petites bronches une place dans l'étude de la syphilis de l'appareil respiratoire. Cliniquement et anatomiquement, il est très difficile d'affirmer d'une manière absolue l'étiologie syphilitique des bronchopathies syphilitiques tertiaires, car elles affectent le type banal des scléroses bronchiques chroniques. Aussi, pour établir l'origine syphilitique de ces scléroses, est-il nécessaire non seulement de préciser que le sujet est un syphilitique avéré, mais encore qu'il n'a jamais eu auparavant d'autre affection pulmonaire sclérosante, tuberculose en particulier. Cette syphilis bronchique peut être pure ou associée à des lésions parenchymateuses de voisinage ; elle peut être associée à d'autres facteurs de sclérose, surtout la tuberculose. Cette dernière association ne saurait diminuer en rien le rôle primordial de la syphilis dans la production de ces processus sclérosants, elle ne fait que démontrer une fois de plus le caractère évolutif fibreux qu'un terrain syphilitique ne manque pas de conférer à la tuberculose pulmonaire. Cette bronchite chronique syphilitique tertiaire est distincte de la syphilis bronchectasiante ; néanmoins elle peut s'accompagner de sclérose péribronchique, et si celle-ci est très accusée, elle peut, en s'associant à la destruction propre de l'armature bronchique, déterminer l'ectasie bronchique.

La syphilis pulmonaire à forme de cortico-pleurite a donné lieu à un travail de Gaté et Gardère (2). Habituellement insidieuse, se traduisant par un point de côté persistant, par de la toux et une expectoration légère, parfois gommeuse, rarement hémoptoïque, sans fièvre, sans troubles de l'état général, cette variété de cortico-pleurite est caractérisée par l'existence, au niveau d'une base ou d'une scissure, de bruissements mêlés à des râles congestifs. La recherche des bacilles de Koch est toujours négative, alors que le Wassermann est très fréquemment positif et qu'il existe toujours d'autres signes de syphilis ; enfin les manifestations pulmonaires sont très sensibles au traitement spécifique.

Les auteurs se demandent si ces cortico-pleurites ne traduisent pas les poussées évolutives à la faveur desquelles se constitue la sclérose pulmonaire syphilitique dont la bronchectasie constitue la formule anatomo-clinique la plus caractéristique.

La gangrène pulmonaire. — Le rôle des spirochètes dans l'étiologie de la gangrène pulmonaire est toujours très discuté. Alors que de nombreux auteurs étrangers, et en France le professeur Bezançon et ses élèves, ainsi que le professeur Vincent, attachent une importance primordiale aux spirochètes, le professeur Sergent, au contraire, s'élève contre cette conception trop absolue (3). Pour ce dernier, seule la clinique doit permettre d'affirmer le diagnostic de gangrène pulmonaire, et il est « bien fragile de vouloir asseoir un diagnostic aussi difficile que celui des suppurations fétides du poumon sur la présence ou l'absence et sur les caractères morphologiques d'un spirochète ». Néanmoins, pour le professeur Vincent, « la gangrène pulmonaire est sous la dépendance d'une infection polymicrobienne originellement déterminée par l'association fuso-spirillaire. A cette infection se superposent plus ou moins rapidement un grand nombre de germes variés ».

Pilot et Davis ont en 1924 confirmé ces données ; ils ont presque toujours trouvé l'association fuso-spirillaire dans les crachats des malades atteints de gangrène pulmonaire.

Pour le professeur Bezançon et son école, enfin, les spirochètes ont un rôle étiologique spécifique dans la gangrène pulmonaire ; une belle observation de Bezançon, Etchegoin, Azoulay et Bazgan semble le prouver.

Laissant de côté la question de la nature intime du spirochète causal (qui, pour eux, n'a rien de commun avec le *Spirochæta Vincenti*) les auteurs insistent sur le rôle primordial joué par les spirochètes dans la production du processus initial. Sur de nombreuses microphotographies, on remarque dans les parois de la caverne gangreneuse de très nombreux spirochètes, alors que dans la lumière de l'excavation il existe de nombreux microbes anaérobies, des *leptothrix* et des *Bacillus fusiformis*. Les faits démontrent que le processus gangreneux est dû à l'action du spirochète, et que ce n'est qu'ultérieurement que viennent se surajouter les anaérobies.

Macroscopiquement, outre la présence de grosses cavernes gangreneuses, on constate des foyers

(1) Pr SERGENT et BENDA, *Académie de médecine*, 1er mars 1927, et BENDA, Thèse de Paris, 1927.

(2) J. GATÉ et H. GARDÈRE, *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 8 juillet 1927.

(3) Professeur SERGENT, *Académie de médecine*, 8 mars 1927, et *Journal de médecine et de chirurgie pratiques*, 10 mai 1927. — Professeur H. VINCENT, *Académie de médecine*, 22 février et 8 mars 1927. — Professeur BEZANÇON, ETCHEGOIN, AZOULAY et BAZGAN, *Soc. méd. des hôp.*, 20 mai 1927.

broncho-pneumoniques multiples plus récents dus vraisemblablement à des séries de petites embolies bronchiques gangreneuses. En outre, on note une sclérose péricaverneuse et péribronchique très marquée, caractérisée par une absence complète d'anthracose et la disparition du tissu élastique. Dans ces foyers de sclérose on peut constater un certain degré de dilatation bronchique, mais ne dépassant jamais le stade microscopique.

Cliniquement, la division subsiste, et Sergent s'élève contre la tendance à ranger sous le nom de gangrène pulmonaire toutes les affections à expectoration fétide. La vraie gangrène pulmonaire est pour lui la forme pneumonique classique avec « crachats rouge marron sentant la charogne ». Pourtant il faut bien connaître les formes à marche lente et à poussées successives. M. Bezançon vient tout dernièrement d'insister encore sur une forme chronique de gangrène pulmonaire ayant évolué durant deux ans par poussées successives séparées par des rémissions. Le début avait été brusque, en pleine santé, à la fin d'une grossesse ; au cours des poussées, on a pu constater une augmentation de l'expectoration avec véritables décharges de spirochètes, surtout dans les derniers mois de l'évolution.

Il faut rapprocher de ces faits l'observation d'une forme chronique de gangrène pulmonaire que viennent de rapporter Darleguy et Vialard (1), ayant duré trente et un mois, et où il existait en abondance dans les crachats des spirochètes et des bacilles fusiformes associés à des staphylocoques et à des anaérobies du type Veillon.

De même, Bezançon, Jacquelin, Etchegoin et Celice ont noté la présence de spirochètes dans une pleurésie putride.

Le traitement de la gangrène pulmonaire est toujours décevant ; pourtant l'arsenic, administré sous la forme d'arsénobenzol ou de stovarsol, a pu donner quelques succès; peut-être, en les administrant dès le début, pourrait-on arrêter l'évolution du processus.

Les abcès du poumon. — De nombreux auteurs (2) ont insisté cette année sur la fréquence croissante des abcès du poumon. MM. Sergent et Lemierre en particulier se sont élevés contre l'abus du diagnostic de pleurésie interlobaire, porté à la place de celui de collection purulente du poumon, et leur élève commun Kourilsky a consacré sa très importante et remarquable thèse à la question. De l'avis de tous ces auteurs, la fréquence réelle des abcès du poumon paraît avoir été méconnue des classiques. Une revision des symptômes des pleurésies interlobaires amène à conclure que celles-ci sont très rares ; le professeur Lemierre n'a rencontré qu'une seule pleurésie interlobaire certaine, et il n'en a jamais constaté à l'autopsie. Rist déclare que la forme suppurée est peut-être un mythe. Aussi le diagnostic de pleurésie interlobaire ne devra jamais être fait sur les seuls signes cliniques, mais toujours sous le contrôle chirurgical ou nécropsique.

Les microbes responsables des abcès pulmonaires sont très variables ; le plus souvent, il s'agit de pneumocoque. Weissenbach (3) a publié dernièrement un cas d'abcès du poumon à streptocoque *viridans* d'origine dentaire très probable ; le professeur Bezançon, Jacquelin et J. Celice ont rapporté un cas rare d'abcès à staphylocoques dorés, en apparence primitif ; J. Bablet, Mesnard et Stefani ont signalé l'existence d'un abcès amibien, découverte d'autopsie chez un Annamite décédé après une courte maladie fébrile à symptomatologie pulmonaire peu nette. Ce dernier fait est à rapprocher de ceux que nous avons groupés en 1925 dans cette revue annuelle à propos des travaux de M. Petzetakis sur l'amibiase broncho-pulmonaire.

L'évolution des abcès pulmonaires est très variable suivant les cas : dans certains cas, l'abcès évolue sous le masque d'une infection aiguë générale et n'est reconnu qu'à l'autopsie ou à la suite de la vomique ; dans d'autres cas, la régression s'effectue spontanément après vomique, comme dans le cas tout récent de Eschbach. Parfois enfin l'évolution peut affecter une marche chronique durant de longues années, sans guérir ni provoquer d'accidents graves (Maurice Renaud). Dans ce dernier cas, par suite de la localisation au lobe supérieur, l'abcès a pu simuler en tous points une tuberculose d'un sommet.

Divers auteurs américains ont essayé de reproduire expérimentalement ces suppurations pulmonaires. Holman, Chandler et Cooley, après résection d'un court segment de veine jugulaire, remplissent d'une culture microbienne ce segment veineux de manière à réaliser un embolus expérimental, et l'introduisent dans le bout central de la veine. Au bout d'un temps variable, une lobectomie est effectuée et les lésions peuvent être étudiées. Suivant les cas, les auteurs ont constaté soit la formation d'un foyer de condensation pulmonaire au niveau de l'embolus avec guérison rapide, soit des infarctus hémorragiques aboutissant ou non à un abcès véritable et s'accompagnant dans certains cas de thrombose de l'artère pulmonaire, élément de gravité considérable.

Par une technique voisine, Schlueter, Weidlein

(1) DARLEGUY et VIALARD, *Soc. méd. des hôp.*, 4 novembre 1927. — Professeur BEZANÇON, JACQUELIN, ETCHEGOIN et CELICE, *Soc. méd. des hôp.*, 8 juillet 1927.

(2) KOURILSKY, Les abcès du poumon. Thèse de Paris, 554 pages, Arnett 1927, (avec bibliographie très complète).

(3) WEISSENBACH, *Soc. méd. des hôp.*, 1er avril 1927. — Professeur BEZANÇON, JACQUELIN et CELICE, *Soc. méd. des hôp.*, 28 janvier 1927. — J. BABLET, MESNARD et STEFANI, *Société de pathologie exotique*, 10 décembre 1926. — ESCHBACH, *Soc. méd. des hôp.*, 9 décembre 1927. — MAURICE RENAUD, *Soc. méd. des hôp.*, 3 décembre 1926. — HOLMAN, CHANDLER, et COOLEY (de San-Francisco), *Surgery, Gynecology and Obstetrics*, 1927, t. XLIV, n° 3, p. 328.

et Cutler (1) ont reproduit expérimentalement des abcès pulmonaires ; ils ont remarqué que chez le chien l'embolus causal se fixait dans 60 p. 100 des cas dans le lobe inférieur gauche, alors que chez l'homme les abcès se forment presque toujours dans le lobe inférieur droit.

Ce sont les associations microbiennes qui donnent les résultats les plus constants : le streptocoque, le staphylocoque et surtout le colibacille ont pu isolément donner naissance à des abcès ; par contre, le pneumocoque, même très virulent, n'a entraîné la formation d'aucun abcès chez le chien.

C'est encore l'expérimentation qui a montré à Holman et ses collaborateurs que la fermeture de la bronche principale après lobectomie est moins difficile qu'on ne le prétend ; après oblitération provisoire de la bronche au moyen d'un petit clamp artériel non traumatisant et d'une suture à la soie fine, ils enfouissent cette dernière sous une deuxième suture passée dans les tissus péribronchiques. Ce mode opératoire leur a donné d'excellents résultats chez le chien ; il pourrait être intéressant de l'essayer en chirurgie humaine.

Le diagnostic des suppurations pulmonaires est souvent très délicat, et il est nécessaire d'avoir toujours recours à l'examen radiologique. Weissenbach insiste sur la forme régulièrement ovalaire de l'image à grand axe vertical et non étalée comme dans les pleurésies interlobaires.

Le radio-diagnostic lipiodolé sera souvent utile en permettant de préciser le siège exact de la collection après vomique.

Il faut cependant connaître les causes d'erreur, et Harris P. Mosher a observé une ombre typique d'abcès du poumon, alors qu'il s'agissait de « poumon noyé » par le lipiodol. Cet auteur conseille d'employer des solutions plus faibles de lipiodol et de les introduire dans les bronches à l'aide d'un nébuliseur, afin d'éviter ces fausses images.

Le traitement des abcès pulmonaires est très délicat et complexe : alors que certains proposent l'intervention chirurgicale systématique allant de la simple incision jusqu'à la « lobectomie » des auteurs américains, le professeur Sergent et Kourilsky s'élèvent contre cette incision chirurgicale systématique qui, selon eux, est le plus souvent désastreuse. Pour ces auteurs, le meilleur traitement est, en réalité, la compression extrapleurale, bien préférable au pneumothorax; parfois la phrénicectomie peut avoir ses indications. Mais il ne faudra jamais oublier de recourir à l'autovaccinothérapie chaque fois que ce sera possible. Le professeur Bezançon et ses élèves d'une part, Weissenbach de l'autre, ont rapporté des cas de guérison indéniable d'abcès constitués, à la suite de la seule autovaccinothérapie. Il ne faut pas oublier, au surplus, que parfois la *guérison spontanée* peut survenir sans aucun traitement spécial, tels les deux cas d'abcès streptococciques rapportés récemment par M. Etienne Bernard avec M. Desbuquois et M. Gilbert Dreyfus ; dans le second d'entre eux, la vomique ne survint pourtant qu'au soixante-quinzième jour après le début ! De tels faits montrent la difficulté des décisions à prendre ; comme le remarque M. Sergent, il peut pourtant y avoir avantage à n'attendre pas trop longtemps, l'intervention retardée risquant d'être dangereuse ou tout au moins sans efficacité (en raison du développement de l'*abcès bronchiectasiant* des Américains, constituant un véritable cloaque purulent). La formule proposée par M. Sergent est d'intervenir chaque fois qu'une vomique n'a pas été suivie de guérison complète, c'est-à-dire chaque fois qu'après une accalmie plus ou moins longue s'installe la phase redoutable des vomiques fractionnées et intermittentes. Mais les faits de M. Etienne Bernard montrent combien, en pareille matière, des lois précises sont difficiles à formuler.

Les cancers pleuro-pulmonaires. — La symptomatologie des cancers pleuro-pulmonaires a été l'objet, durant l'année 1927, d'un certain nombre de travaux. Certains cancers pulmonaires peuvent se traduire uniquement durant toute leur évolution par des douleurs osseuses atroces étendues à tout le corps, liées à la généralisation précoce au squelette, et par une cachexie rapide. Ces faits, décrits par le professeur Lœper et Garcin (2), méritent le nom de *forme osseuse et douloureuse des cancers du poumon*. Il existe, d'autre part, une véritable *forme hémorragique du cancer primitif pulmonaire*, mise en lumière par P. Merklen et M. Wolf, dont le seul symptôme fut la répétition quasi quotidienne, durant plus d'un an, d'hémoptysies de sang pur et dont le diagnostic fut longtemps incertain.

La radiologie du cancer pulmonaire s'est enrichie d'une nouvelle image : l'image en cadre (Garnier, Cathala, Oumansky et Chêne), observée au cours de la cancérisation probable des parois d'un abcès pulmonaire.

Bonnamour, Doubrow et Beaupère ont relaté l'observation d'une pachypleurite cancéreuse massive caractérisée par l'envahissement total de la plèvre malade par une épaisse carapace d'un blanc nacré, sans aucune réaction liquidienne, et par l'absence de tout nodule cancéreux à l'intérieur du poumon. Mentionnons enfin l'étude claire et précise faite récemment par le professeur Rodriguez Fornos.

(1) Schlueter, Weidlein et Cutler (de Cleveland), *New York State Journal of medicine*, 15 septembre 1926. — Harris P. Mosher, *The Laringoscope*, 1927, n° 2, p. 128. — E. Bernard, Gilbert, Dreyfus et Desbuquois, *Soc. méd. des hôp.*, 27 janvier 1928.

(2) Professeurs Lœper et Garcin, *Soc. méd. des hôp.*, 15 juillet 1927. — P. Merklen et M. Wolf, *Soc. méd. des hôp.*, 2 décembre 1927. — Garnier, Cathala, Oumansky et Chêne, *Soc. méd. des hôp.*, 29 juillet 1927. — Bonnamour, Doubrow et Beaupère, *Lyon médical*, 19 décembre 1926. — Rodriguez Fornos, *Gazeta medica española*, décembre 1927. — Ameuille et Taequet, *Soc. méd. des hôp.*, 22 juillet 1927.

Le traitement de cette si redoutable affection est le plus souvent illusoire; aussi doit-on mentionner l'observation de Ameuille et Tacquet d'une tumeur pleuro-pulmonaire du type épithélial simulant un gros épanchement pleural, survenue chez un enfant de douze ans, et régressant considérablement à la suite d'une radiothérapie très légère.

Thérapeutique. — Le traitement des *pleurésies* s'est enrichi de nouvelles données : Berri (1) propose de traiter les épanchements pleuraux par l'*injection endopleurale d'iodure de potassium* ; cette substance agirait soit en accélérant la résorption du liquide, soit en modifiant le processus de sclérose qui détermine l'épaississement et les adhérences des feuillets de la séreuse enflammée. Dans tous les cas, l'auteur a obtenu une résorption rapide et définitive de l'épanchement ; il n'existe pas de contre-indication.

A. Bolle a expérimenté le traitement préconisé par Blum, de Strasbourg, et consistant en l'administration de 15 grammes de *chlorure de calcium* par jour jointe à celle de 2 à 3 grammes de salicylate de soude. Il a constaté que ce traitement a une influence heureuse sur la résorption de l'épanchement et, de ce fait, sur les séquelles pleuro-pariétales possibles, mais reste sans action sur la courbe de température.

Signalons un échec de l'*opotochine* dans un cas de pleurésie purulente à pneumocoque chez un enfant de trois ans, cas rapporté par Giraud (2). Il en fut de même dans un autre cas de Poucel, concernant un enfant de trois ans et demi ; chez aucun des deux, les injections répétées d'optochine ne purent faire éviter l'opération. L'un de nous a d'ailleurs récemment publié une étude d'ensemble sur le *traitement des pleurésies purulentes* de l'enfance ; dans celle-ci, après avoir rappelé que la pleurésie purulente n'est chez l'enfant qu'exceptionnellement suceptible de résorption spontanée, énuméré ses difficultés de diagnostic, il a fait ressortir la nécessité de l'évacuer, mais en réduisant cette évacuation à une pleurotomie minima avec drainage filiforme par une touffe de crins et en s'aidant de médications adjuvantes. Il a montré comment, même en réduisant ainsi l'intervention, le moment où elle doit être faite est difficile à fixer, surtout chez le jeune enfant, et combien il faut tenir compte des lésions pulmonaires concomitantes qui sont, dans la règle, un motif de l'ajourner. Les méthodes biologiques (sérothérapie ou vaccinothérapie) ne sont ici qu'adjuvantes ; mais il faut savoir y recourir à l'occasion, surtout à la vaccinothérapie qui compte quelques succès.

Nous devons mentionner également l'intéressante étude faite par M. Courcoux des *complications pleurales des pneumopathies simples à pneumocoques*, dans laquelle il fait ressortir divers points de pratique importants. Il rappelle fort justement qu'en présence d'une pneumopathie qui a fait sa défervescence mais le plus souvent d'une manière incomplète et qui présente une reprise progressive de la fièvre avec persistance des troubles de l'état général, il faut toujours penser à une *complication pleurale*, mais que réaction pleurale ne veut pas dire qu'il y a nécessairement du pus, ni même qu'il y a réaction liquidienne ; il peut y avoir *réaction plastique, pleurésie sèche* ou *pleurésie œdémateuse, pleurésie séro-fibrineuse* (qu'il faut bien connaître et dont M. Courcoux rapporte une belle observation), *pleurésie puriforme aseptique, pleurésie purulente vraie* trop souvent méconnue. L'étude clinique attentive, aidée de la ponction exploratrice et des examens de laboratoire, permet de distinguer ces diverses variétés et de reconnaître de manière précoce la pleurésie purulente à un moment où l'ouverture et le drainage de l'abcès intrapleural assurent une guérison extrêmement rapide et définitive. Trop souvent elle n'est que tardivement dépistée.

Signalons en terminant la série d'expériences entreprises par Barbier et Jeannin (3) sur la *révulsion de la paroi thoracique*. Ces auteurs concluent que la révulsion énergique, mais rapide, anémie d'une façon immédiate et durant un temps assez long les plans profonds de la paroi thoracique ; par contre, la révulsion longtemps prolongée est susceptible de provoquer une hyperémie des plans profonds. On devrait donc employer de préférence les révulsions rapides au cours de la pneumonie, de la corticopleurite, et la révulsion chronique dans les vieux épanchements pleuraux n'ayant plus de tendance à la résorption spontanée.

(1) Berri, *Policlinico*, section pratique, fasc. 16, p. 541; 19 avril 1926. — A. Bolle, *Revue médicale de la Suisse Romande*, 25 août 1926.

(2) P. Giraud, *Marseille médical*, 5 février 1927. — Poncel; *Ibidem*. — P. Lereboullet, *Progrès médical*, 30 novembre 1927. — A. Courcoux, *Journal de médecine et de chirurgie pratique*, 10 janvier 1928.

(3) Barbier et J. Jeannin, *Lyon médical*, 2 janvier 1927.

DONNÉES RÉCENTES SUR LE RHUME DES FOINS

PAR MM.

PASTEUR VALLERY-RADOT et **Paul GIROUD**

A côté des bactéries, à côté des toxines pour lesquelles la sensibilité ou l'immunité de eertains êtres est reconnue, il existe des protéines qui, chez l'immense majorité des individus, ne produisent aucune réaction, tandis qu'elles provoquent chez d'autres des phénomènes tels qu'ils n'ont plus aucun rapport avec le pouvoir toxique, caustique ou irritant simple de ces protéines. Il y a hypersensibilité à ces protéines. Le rhume des foins en est un des cas les plus frappants (1).

Les pathogénies les plus diverses ont été soutenues pour expliquer le rhume des foins. Dès 1819, Bostock incriminait le soleil ; Parrot, Trousseau, les premières chaleurs. Gueneau de Mussy insistait sur le terrain neuro-arthritique ; Gordon, Blackley, Morril Wymann, Marsh accusaient le pollen ; Helmholtz, Binz, Broadbury, Patton soutenaient l'origine microbienne de l'affection. Daly, John O'Roë pensaient qu'il s'agissait d'une susceptibilité particulière de la muqueuse nasale.

A partir de 1904, une théorie toxique, soutenue par Dunbar, Weichardt, Kattein, Prausnitz, Kamman, prit naissance : elle eut en face d'elle la théorie anaphylactique (J.-P. Langlois, Wolf-Eisner, Walker, Jacques Lermoyez, etc.) contre laquelle à l'heure présente on ne peut opposer d'arguments de valeur.

Les **symptômes** de rhume des foins se répètent en véritables crises. Celles-ci sont provoquées chaque fois que l'individu sensibilisé est en rapport avec l'élément sensibilisateur et cet élément est d'autant plus abondant que le sujet se trouve dans une région plus ensoleillée, plus poussiéreuse. Le plus souvent, la distance de champs en floraison importe peu ; les pollens qui provoquent le rhume sont suffisamment légers pour être transportés par le vent à plusieurs kilomètres ; cette constatation explique les crises de coryza ou d'asthme pollinique dans les villes.

Les yeux sont rouges, larmoyants. La pleine lumière est très pénible. Les malades se plaignent d'un prurit de la muqueuse nasale, souvent intolérable. Des éternuements se répètent, en salve. Un écoulement nasal se produit si abondant que « le nez coule comme une fontaine ». Des symptômes généraux peuvent exister lorsque les crises sont subintrantes : céphalalgie, frissons, température à 38°, 38°,5.

Si les symptômes oculo-nasaux sont surtout importants pendant la journée, c'est au milieu de la nuit que, la plupart du temps, la crise d'asthme apparaît chez certains de ces malades. Le plus souvent, c'est seulement après plusieurs années de rhume des foins que le syndrome asthmatique accompagne le syndrome oculo-nasal. Rien ne différencie cette crise d'asthme du rhume des foins de la erise d'asthme dit essentiel. Lorsque se produit la crise d'asthme du rhume des foins, elle peut être isolée ou accompagnée du syndrome oculo-nasal.

Ces symptômes ne durent dans nos régions que deux mois, trois mois au plus, à l'époque de la floraison des prairies. Ils réapparaissent chaque année chez le même individu pendant dix, vingt ans, parfois plus ; d'autres fois, au contraire, l'affection s'atténue, disparaît ou se transforme. Les malades se sensibilisent à d'autres protéines.

Le syndrome oculo-naso-bronchique n'est pas le seul syndrome que peut provoquer le pollen chez ces sujets. Nous avons pu constater avec M. Blamoutier des faits analogues à ceux rapportés déjà par Germain Sée, Gueneau de Mussy, puis par Rapin, W. Fischer, I.-Ch. Walker, Sutton, Ramirez. C'étaient des troubles cutanés, tels qu'eczéma, urticaire qui pouvaient, soit accompagner le rhume des foins, soit lui succéder. Il n'est pas exceptionnel d'observer, en dehors de l'époque du rhume des foins, des attaques d'asthme dit essentiel chez les sujets atteints de coryza pollinique.

La **prédisposition héréditaire** de ces sujets est certaine. Nous l'avons maintes fois constatée. Cooke, Van der Veer relèvent l'hérédité dans 50 p. 100 de leurs cas, Scheppegrell dans 36,5 p. 100, H.-S. Bernton dans 67 p. 100. Lorsque l'hérédité de sensibilisation similaire fait défaut, on constate, dans la grande majorité des cas, des asthmatiques, des urticariens, des migraineux ou des eczémateux parmi les ascendants ou les collatéraux.

***

Nous nous sommes attachés à étudier les **réactions humorales de ces malades.**

(1) Voy. PAUL GIROUD, Le rhume des foins, étude clinique, expérimentale et thérapeutique (travail du service du Dr Pasteur Vallery-Radot). Vigot éd., Paris, 1926.

Nous n'avons pu établir la présence de *précipitines* dans le sérum d'individus sensibilisés aux pollens de dactyle et de flouve, en mettant leur sérum en présence de l'extrait approprié.

Le sérum de ces sujets *n'agglutinait pas* le pollen auquel ils étaient sens bilisés.

La *déviation du complément* fut recherchée sans succès.

La recherche de l'**anaphylaxie passive chez le cobaye** ne donna pas de résultats concluants. L'expérimentation fut faite avec le sérum de 30 de nos malades. Le sérum était injecté dans le péritoine de cobayes, vingt-quatre à quarante-huit heures après la prise, à la dose de 3 à 10 centimètres cubes. Vingt-quatre à quarante-huit heures après, nous injections dans le cerveau de ces animaux la substance déchaînante : extrait aqueux de dactyle aggloméré (1/20 à 1/4 cc.). Frissons, convulsions, mouvements de mastication, émission d'urines quelquefois sanglantes ; parfois mort : tels étaient les symptômes que nous constations. Ces symptômes sont ceux qui sont décrits dans l'anaphylaxie du cobaye. Mais 21 cobayes injectés avec des sérums normaux présentèrent, après l'injection déchaînante, les mêmes symptômes. Nous avions donc provoqué par l'injection du sérum de nos malades une hypersensibilité protéinique, cette hypersensibilité n'était pas spécifique.

L'épreuve de l'**anaphylaxie passive cutanée chez l'homme** nous donna, par contre, des résultats tout à fait démonstratifs (1). On sait que Prausnitz et Küster, de Besche, Coca et E. Grove par l'injection intradermique du sérum d'individus sensibilisés ont pu transmettre à l'homme une hypersensibilité locale à certaines protéines. Nous avons prélevé, en dehors de la période de rhume des foins, le sang de 33 de nos malades. Ceux-ci réagissaient très fortement en cuti-réactions à l'extrait aqueux de dactyle aggloméré (2) ; la papule urticarienne centrée par la scarification atteignait au moins 20 millimètres. Les sérums exsudés étaient conservés à la glacière pendant vingt-quatre à quarante-huit heures, puis injectés à la dose d'un dixième de centimètre cube, dans le derme de l'avant-bras d'hommes sains. Au même endroit, de *quarante-cinq minutes à quinze jours* après l'injection préparante, nous injections un dixième de centimètre cube d'extrait de dactyle aggloméré. Nous nous étions assurés que les sujets sur lesquels nous expérimentions n'étaient sensibles spontanément en intradermo-réaction ni au sérum humain, ni à l'extrait de dactyle (3). Chez 32 sujets sur 33, au point sensibilisé passivement lors de l'injection précédente, se produit une zone œdémateuse centrée par une papule d'urticaire. Cette réaction en vingt minutes peut atteindre 20 à 30 millimètres de diamètre. On peut constater que les plus fortes réactions sont celles qui succèdent à une injection préparante datant de vingt-quatre heures.

En règle générale, les résultats de cette épreuve concordent avec ceux de la cuti-réaction. Du point de vue théorique, cette épreuve montre l'imprégnation des cellules dermiques du sujet témoin par une substance particulière, anticorps spécifique, qui se trouve dans le sérum du sujet sensibilisé. Le conflit entre l'antigène et l'anticorps ainsi fixé sur les cellules du derme se manifeste par la réaction cutanée.

Chez les sujets sensibilisés, il existe d'autres constatations sanguines du plus haut intérêt et, parmi elles, la *crise hémoclasique* et l'*éosinophilie.*

Jacques Lermoyez (4) a constaté après l'inhalation pollinique la chute leucocytaire et la baisse de la tension artérielle.

F. Bezançon et R. Moreau, O. Naegeli, E. Emrys-Roberts, W. Fischer ont cité dans quelques cas l'**éosinophilie sanguine**. Nous avons fait une étude de cette éosinophilie avec P. Blamoutier et F. Claude (5). Nous l'avons constatée chez 74 p. 100 de nos malades en état de rhume des foins ; ils avaient une éosinophilie égale ou supérieure à 4 p. 100. Hors de la période du rhume, cette éosinophilie ne se retrouvait que dans 21 p. 100 des cas.

L'épreuve la meilleure pour mettre en évidence la cause de la sensibilisation est la **cuti-réaction.**

(1) PASTEUR VALLERY-RADOT, P. BLAMOUTIER, L. JUSTIN-BESANÇON et P. GIROUD, Anaphylaxie passive locale (*C. R. Soc. de biol.*, 19 novembre 1926). — PASTEUR VALLERY-RADOT et P. GIROUD, Anaphylaxie passive cutanée chez l'homme (*Annales de médecine*, t. XXII, n° 3, octobre 1927).

(2) Voici une technique que nous avons employée pour la préparation de l'extrait pollinique :

A 0gr,10 de pollen, ajouter 0cc,5 d'alcool éthylique à 95°, puis broyer. Diluer dans 10 centimètres cubes de sérum physiologique à 9 p. 1000. Laisser macérer pendant vingt-quatre à quarante-huit heures. Le liquide centrifugé pendant dix minutes à 4 000 tours est filtré sur bougie L3. La filtration ne doit pas durer plus d'une demi-heure.

(3) Nous fûmes obligés d'éliminer, de ce fait, différentes personnes réagissant spontanément ; plusieurs de celles-ci, étaient des migraineuses et eurent des crises violentes de migraine provoquées par ces injections protéiniques.

(4) J. LERMOYEZ, Les phénomènes de choc dans le coryza spasmodique. Thèse Paris, 1922.

(5) PASTEUR VALLERY-RADOT, P. BLAMOUTIER, F. CLAUDE et P. GIROUD, L'éosinophilie sanguine dans les états anaphylactiques (*La Presse méd.*, n° 102, 22 décembre 1926).

Ce phénomène, constaté par Blackley et Rufus Cole, n'est entré dans la pratique que depuis les travaux de I.-Ch. Walker, Scheppegrell, Longcope, Ramirez, Mackenzie, Aaron Brown, Schloss, J. Lermoyez, Pasteur Vallery-Radot, et P. Blamoutier (1). La technique en est simple : sur la face antérieure de l'avant-bras préalablement passée à l'alcool, on fait de petites scarifications de 2 millimètres sans provoquer l'issue du sang. Sur ces scarifications on dépose soit des extraits aqueux de pollens, soit des pollens en nature. Dans ce dernier cas, on dilue le pollen dans une goutte de soude décinormale.

Les réactions doivent être lues au bout de vingt à trente minutes. Ne sont tenues pour positives que les seules réactions urticariennes atteignant au moins 5 millimètres. La réaction urticarienne centre une zone érythémateuse qui peut atteindre plusieurs centimètres. Ces phénomènes locaux s'accompagnent de prurit.

Voici la liste des graminées qui nous ont donné le plus souvent des résultats positifs :

Le dactyle aggloméré auquel les malades réagissent dans 97 p. 100 des cas, l'agrostis blanche, la phléole des prés, le paturin des prés, la flouve odorante, le seigle, l'avoine, le blé, le maïs. Les cuti-réactions à d'autres pollens sont le plus souvent négatives : trèfle, mélilot, armoise, érigeron, peuplier, troène, chêne, rose. Les réactions ne sont pas des réactions spéciales à chaque plante, mais des réactions de groupe. Pour faire un diagnostic de sensibilisation pollinique, il n'est donc pas nécessaire de faire un nombre considérable de cuti-réactions. Dans la pratique, il suffit de faire une cuti-réaction à dactyle aggloméré : presque tous les malades atteints de rhume des foins en France réagissent au pollen de cette graminée.

Les résultats des cuti-réactions au même pollen chez la même personne à des époques différentes de l'année sont le plus souvent superposables. Exceptionnellement, ces résultats peuvent être négatifs pendant l'hiver, positifs au début du rhume. Nous avons aussi constaté une réaction négative au cours d'une maladie infectieuse (rubéole), redevenant positive à la fin de celle-ci ; il semble qu'on puisse, dans ce cas, parler d'anergie. Nous n'avons d'ailleurs constaté qu'au cours des infections les symptômes du rhume des foins disparaissent.

La cuti-réaction est suivie, chez les sujets sensibilisés, de la réaction urticarienne locale. On peut, en outre, parfois constater de la leucopénie et des phénomènes généraux. Enfin, la cuti-réaction peut provoquer une crise de rhume des foins.



Des **moyens thérapeutiques** sans nombre ont été employés pour essayer de supprimer les symptômes du rhume des foins. Le plus simple est certainement l'éloignement des sujets sensibilisés de l'élément sensibilisateur (voyage en mer, cure de haute altitude), mais cet éloignement n'est pas toujours possible. Les applications locales de sérum d'animaux immunisés ne semblent donner que des résultats très aléatoires. Les attouchements ou pulvérisations à l'adrénaline, à l'atropine, à la cocaïne, donnent des résultats, mais fort passagers et inconstants. La pommade à l'éthylhydrocupréine (optochine), que nous avons essayée, ne nous a donné que d'exceptionnels succès, quelquefois elle a irrité la muqueuse.

Nombreux sont les médicaments injectables par voie sous-cutanée qui ont été proposés pour juguler la crise et, parmi ceux-ci, l'association adrénaline-hypophyse ou l'adrénaline seule dont nous ne saurions trop recommander de ne se servir qu'avec prudence : cette denière peut, dans certains cas, provoquer des réactions graves. Il est préférable d'avoir recours à l'éphédrine, qui a été préconisée en Amérique, ou à son dérivé synthétique, préparé en Allemagne, l'éphétonine ; elle se prend par voie buccale ; son action est aussi rapide que celle de l'adrénaline par voie sous-cutanée mais non moins constante ; elle ne semble pas dangereuse, mais doit être cependant maniée avec prudence.

Ces divers traitements ne sont que des palliatifs.

D'autres traitements ont été essayés dans le but d'agir sur la muqueuse nasale : les opérations sur le nez, la radiothérapie, la curiethérapie ou la haute fréquence locale, le massage, l'air chaud sur la région nasale, ont été mis à contribution sans grand succès.

Des traitements d'ordre général, tels que les cures hydrominérales (Mont-Dore), l'actinothérapie, la radiothérapie splénique ont pu donner des résultats. Mais il nous semble qu'étant donné l'étiologie, aujourd'hui établie, de l'affection, c'est aux méthodes de désensibilisation de l'organisme qu'il faut avoir recours.

La **désensibilisation spécifique**, peut se faire suivant deux techniques : par injections ou par cuti-réactions.

(1) PASTEUR VALLERY-RADOT et P. BLAMOUTIER, La cuti-réaction dans l'asthme, le coryza spasmodique, le rhume des foins, la migraine, l'urticaire et l'eczéma (*La Presse méd.*, n° 24, 25 mars 1925).

La technique par *injections d'extraits polliniques* très dilués, surtout employée par les auteurs américains, peut être dangereuse, même maniée avec la plus grande prudence.

La *désensibilisation par cuti-réactions*, préconisée par l'un de nous avec Haguenau (1), est une méthode simple, non dangereuse. Son seul inconvénient est la lenteur de son action ; les cuti-réactions doivent être répétées tous les jours, pendant les trois mois qui précèdent la période du rhume. Les résultats sont très souvent, mais non constamment, heureux.

Les **désensibilisations non spécifiques** ont été préconisées. L'auto-hémothérapie (Sicard, Ravaut) est exempte de danger, à condition d'injecter des doses progressives ; nous avons eu avec elle de véritables succès. L'autosérothérapie (Achard et Flandin) doit être faite très prudemment et en surveillant les réactions locales ; elle donne parfois des résultats remarquables. L'injection de peptone par voie sous-cutanée a été surtout essayée par l'un de nous et par J. Lermoyez. L'ingestion de peptone (peptonothérapie préprandiale, selon la méthode de Pagniez et Pasteur Vallery-Radot) est efficace chez les rares malades qui ont des crises en rapport avec la digestion des albumines. Les injections intraveineuses de cristalloïdes, carbonate de soude, chlorure de calcium, donnent des résultats bien variables.

Ce sont les **injections intradermiques d'une solution de peptone de Witte à 50 p. 100**, faites suivant la méthode proposée par l'un de nous avec Blamoutier (2), qui nous semblent être le traitement de choix. Mais, pour être efficaces, ces injections doivent être faites suivant une technique rigoureuse.

Il ne faut pas commencer à traiter les malades avant que les premiers symptômes du coryza, éternuements et hydrorrhée, aient débuté. Aucune des diverses tentatives de traitement préventif que nous avons faites n'a été suivie de succès. Les meilleurs résultats enregistrés l'ont été chez des malades traités dès le second ou le troisième jour du rhume.

Il ne faut pas commencer trop tôt, mais il ne faut pas non plus intervenir trop tard. La première semaine écoulée, les résultats obtenus sont, dans l'ensemble, moins favorables.

Il est indispensable que les injections soient faites chaque jour *pendant vingt jours consécutifs*.

Quelquefois, dès les premières injections, d'autres fois au milieu du traitement, l'action de la peptonothérapie intradermique se manifeste.

Certains malades en cours de traitement n'espéraient pas une amélioration parce que, le douzième ou le quinzième jour, leur rhume n'était pas modifié. Or, ils furent néanmoins très améliorés après la vingtième piqûre. Ce n'est donc quelquefois qu'en fin de traitement que l'amélioration se fait sentir.

Certains sujets, dont l'état ne s'est modifié que tardivement, ont poursuivi leur traitement plus longtemps que nous ne le conseillons d'habitude ; au lieu de vingt, ils firent avec succès trente injections intradermiques en une série ininterrompue. D'autres, voyant le coryza reparaître après la cessation des injections, ont repris leur traitement huit à quinze jours après la vingtième piqûre. Ce prolongement du traitement a donné, chez plusieurs malades présentant un coryza particulièrement rebelle, d'heureux résultats.

Le liquide injecté doit être poussé strictement *dans l'épaisseur du derme*, et non sous l'épiderme, ou trop profondément dans l'hypoderme, comme on a tendance à le faire quand on n'est pas au courant de la méthode. Les injections sont faites dans la région deltoïdienne alternativement à gauche et à droite.

La dose de début est d'un dixième de centimètre cube. Si la réaction locale n'a pas été trop intense, on injectera le lendemain 2 dixièmes de centimètre cube, les jours suivants on passera à 3 dixièmes de centimètre cube. Ce n'est qu'exceptionnellement, quand il n'y a pas de réaction locale marquée, que l'on est en droit de passer à 4 dixièmes de centimètre cube.

Au moment où l'on pousse le piston de la seringue, apparaît tout autour de la piqûre une saillie blanche à centre brunâtre, plus ou moins importante, suivant la quantité de liquide injecté et le grain de la peau du sujet. Cette papule augmente bientôt de largeur ; elle forme de véritables pseudopodes qui lui donnent un contour irrégulier.

(1) PASTEUR VALLERY-RADOT et J. HAGUENAU, Asthme d'origine équine. Essai de désensibilisation par des cuti-réactions répétées (*Soc. méd. des hôp.*, séance du 22 juillet 1921). — PASTEUR VALLERY-RADOT, A propos de la méthode de désensibilisation par des cuti-réactions répétées (*Soc. méd. des hôp.*, séance du 23 mars 1923). — PASTEUR VALLERY-RADOT, A propos de la communication de M. Th. Reh : Asthme provoqué par les émanations de chat. Désensibilisation par des cuti-réactions répétées (*Soc. méd. des hôp.*, séance du 4 novembre 1927).

(2) PASTEUR VALLERY-RADOT et P. BLAMOUTIER, Intradermo-réactions à la peptone dans le traitement des affections anaphylactiques (*Soc. méd. des hôp.*, séance du 6 février 1925). — PASTEUR VALLERY-RADOT, P. BLAMOUTIER et P. GIROUD, Trait. de l'asthme, du coryza spasmodique et du rhume des foins par injections intradermiques d'une solution concentrée de peptone (*La Presse méd.*, 16 décembre 1925). — P. GIROUD, Thèse Paris, 1926. — PASTEUR VALLERY-RADOT et P. BLAMOUTIER, Remarques à propos des injections intradermiques de peptone dans le traitement des affections anaphylactiques (*Soc. méd. des hôp.*, séance du 29 avril 1927).

La saillie est entourée d'une zone érythémateuse. Au bout d'une heure, le placard d'aspect ortié et la zone érythémateuse s'estompent. Il ne persiste plus le lendemain qu'une petite nodosité rougeâtre légèrement saillante sous le doigt. Celle-ci va disparaître progressivement et, en une semaine ou moins, les téguments ont repris leur aspect normal. Quelquefois il peut persister, pendant plusieurs semaines ou plusieurs mois, aux points d'injection, des petites nodosités ou des zones pigmentées. Aussi conseillons-nous de faire systématiquement les injections intradermiques chez la femme au niveau de la face externe de la cuisse, au lieu de les faire, comme chez l'homme, au tiers supérieur de la face externe du bras.

L'intensité de la réaction permet parfois de porter un pronostic. Il semble que les malades qui retirent le plus de bénéfice du traitement sont ceux qui ont de fortes réactions locales.

Entre la huitième et la douzième injection, certains sujets présentent une réaction particulièrement vive, véritable sensibilisation à la peptone (1). Il se produit, durant les heures qui suivent l'injection, un placard œdémateux et érythémateux d'étendue variable, pouvant atteindre la dimension d'une paume de main, qui dure quelques heures, parfois un jour ou deux. Chez aucun de nos malades ces manifestations anormales n'ont eu de suite fâcheuse. Il n'y a qu'à appliquer des compresses humides chaudes pour les voir disparaître. Les injections ultérieures doivent être faites à des doses plus faibles et il ne faut augmenter ces doses les jours suivants que très prudemment.

Cette méthode de désensibilisation non spécifique par injections intradermiques de peptone, par suite du choc local et général qu'elle provoque, donne, dans la majorité des cas, un état d'immunité en rapport avec la durée de l'affection.

(1) PASTEUR VALLERY-RADOT, P. BLAMOUTIER et F. CLAUDE, Sensibilisation de l'organisme humain aux injections de peptone (*Soc. de biol.*, séance du 17 décembre 1927).

SUR LES SCISSURITES TUBERCULEUSES DE L'ENFANT

PAR

M. PÉHU et A. BROCHIER

(de Lyon).

Nous voulons tout d'abord définir exactement le mot de *scissurite*. Dans le langage courant, *il faut donner le nom de scissurite à une inflammation plastique ou adhérentielle, atteignant soit les lèvres seules, soit la totalité d'une scissure interlobaire.* L'étendue, très variable suivant les points où on la considère, de cette formation anatomique, virtuelle, que représente une scissure, fait que l'inflammation a, sur elle, une intensité bien différente.

Mais il convient de limiter le terme de scissurite à la forme « sèche » de l'inflammation. Dès qu'il existe un épanchement, que cet épanchement soit séro-fibrineux, purulent ou gazeux, ce n'est plus de la scissurite ; *c'est de la pleurésie interlobaire.* La distinction n'est pas purement verbale. Dans la pratique, suivant que l'inflammation est plus ou moins accusée, la scissurite a, ou non, une expression propre, surtout lorsque, pour la mettre en évidence, on a recours à la radiologie. Toutefois, elle n'occupe jamais, dans la symptomatologie, une place prépondérante, en ce sens qu'il faut la rechercher ; elle ne s'impose pas. D'autre part, dans la majorité des cas — environ 80 p. 100 — elle révèle l'existence d'une tuberculose de type, de forme anatomique, d'évolution variables, mais atteignant les ganglions hilaires ou, peut-être, — ce point est moins bien établi — les ganglions situés dans les scissures interlobaires.

I. **Historique.** — Si l'on remonte dans l'histoire, on constate que la notion d'une scissurite ainsi comprise est récente. C'est vraiment le regretté Sabourin qui, en 1905, 1912, 1917, a appelé l'attention des médecins et particulièrement des phtisiologues sur ce qu'il a appelé la pleurite en « bouton de chemise » ou le « pneumothorax scissural ». Il serait injuste d'oublier les études radiologiques, si neuves et si originales, de M. Antoine Béclère et de M. Barjon. Ces distingués radiologistes ont eu le mérite de montrer dans quelles conditions on peut mettre en évidence, par des déplacements de l'ampoule, les divers aspects de la scissurite, quelle que soit sa cause.

Dans la tuberculose infantile, elle est relativement fréquente. Des raisons que nous exposerons plus loin font comprendre pourquoi on a l'occasion de la constater assez souvent. L'un de nous (M. Péhu), avec sa collaboratrice Mlle Mouret, a fait en juin 1914, devant la Société médicale des

hôpitaux de Lyon, une communication orale dans laquelle il exposait les points suivants : aspect radiologique de la scissurite, signes cliniques qui la traduisent, conditions dans lesquelles on a coutume de la constater. Huit ans plus tard, Edmond Weill et André Dufourt ont écrit un article où il est question « de quelques points de radiologie pulmonaire envisagée chez l'enfant » et qui précise certains aspects radiologiques des scissurites.

Au cours de ces dernières années, on peut relever, dans la littérature médicale, plusieurs importants travaux dus à M. Félix Fleischner, radiologiste de l'hôpital Wilhelmine à Vienne. Des deux plus importants mémoires dus à cet auteur, le premier a été publié en 1924 et a pour titre : *La pleurite médiastino-interlobaire, manifestation fréquente de la tuberculose des ganglions médiastinaux.* Le deuxième, publié en 1926, est intitulé : *Radiologie de la pleurite interlobaire et son diagnostic différentiel.* Le mémoire de 1924 étudie seulement la pleurite interlobaire ou, mieux, la scissurite dans ses rapports avec la tuberculose ganglionnaire, celle-ci envisagée dans l'enfance. Sur les cinq cas dont il rapporte longuement l'histoire, quatre concernent des enfants dont l'âge varie entre sept et douze ans ; la cinquième observation est celle d'une femme de quarante-six ans. M. Fleischner étudie les conditions dans lesquelles, cliniquement, la recherche radiologique de ces pleurésies doit être faite. Il donne à ce sujet des indications relatives à une position bien déterminée que doit prendre le malade. L'importance de cette indication est telle que nous croyons devoir y insister dans un paragraphe ultérieur, concernant l'exécution matérielle des recherches. Puis, M. Fleischner discute la genèse de cette pleurite ; il admet qu'elle est causée le plus souvent par le voisinage de lésions ganglionnaires : ces lésions siégeant au niveau du hile, spécialement à droite. Toutefois, il suppose — et il revient sur cette genèse dans son deuxième article de 1926 — que, dans certains cas, on est en droit d'incriminer la lésion de quelques ganglions siégeant loin du hile, à l'intérieur même de la scissure. Le deuxième mémoire (1926) de M. Fleischner est consacré à une étude d'ensemble de la pleurésie interlobaire. Il expose successivement l'anatomie des scissures, la physiologie et la physique des épanchements pleuraux dans leurs rapports avec le diagnostic radiologique, la technique de l'exploration : à ce propos, M. Fleischner insiste sur la nécessité de donner et au malade et à l'ampoule des positions multiples, de faire tourner sur lui-même le patient afin de ne pas prendre « à l'aveugle » une épreuve radiographique, mais au contraire de ne se décider à radiographier que lorsque, par un « examen sagittal, frontal, oblique droit ou oblique gauche », les deux hémithorax et le médiastin ont été minutieusement explorés. Ce deuxième mémoire, dont nous regrettons de ne pouvoir donner une plus longue analyse, renferme l'étude générale des pleurésies interlobaires. Mais nous ne saurions trop en recommander la lecture pour les documents anatomiques, radiologiques et les références bibliographiques qu'il contient.

Récemment a été soutenue à Paris la thèse de M. Courtine. Cette thèse est intitulée : *Les scissurites de l'enfance et leur diagnostic radiologique* ; mais elle concerne les scissurites en général, quelle que soit leur origine : bacillaire, pneumococcique. M. Courtine arrive à cette conclusion que, dans 80 p. 100 des cas, la scissurite reconnaît pour cause la tuberculose et, spécialement, la localisation du bacille de Koch sur les ganglions hilaires. Il publie deux radiographies concernant un enfant de dix ans ; les épreuves montrent une scissurite inférieure droite, sans altération pulmonaire nette. Aux données intéressantes qu'il fournit, on peut cependant reprocher, d'une part, que l'auteur n'a pas fait une distinction suffisamment tranchée entre la forme tuberculeuse et les autres variétés ; et, d'autre part, que l'évolution des scissurites n'a pas été suivie pendant un temps suffisamment long.

Au récent Congrès de Naples (septembre-octobre 1927), M. Gismondi, de Gênes, a fait une intéressante communication relative à la pleurite interlobo-médiastinale. Le texte de cette communication n'est pas encore publié, le compte rendu des séances du Congrès n'ayant pas encore paru. Mais M. Gismondi a bien voulu nous transmettre un texte écrit en langue française. L'auteur, en deux ans, a relevé 11 cas de scissurite chez des enfants dont il ne spécifie pas l'âge. Il a recherché l'image radiologique en se servant du procédé indiqué par M. Fleischner et dont il a été question précédemment. De plus, il a pu mettre en évidence un signe physique : matité sur la face antérieure de l'hémithorax droit correspondant à l'angle cardio-hépatique, normalement sonore : « C'est, dit-il, comme si une autre aire cardiaque se projetait à droite, symétrique de l'aire cardiaque normale. » Dans tous les cas où M. Gismondi a noté ce signe, l'examen radiologique lui a montré la présence de l'ombre interlobaire caractéristique.

Nous avons compulsé les articles, mémoires, ouvrages, d'un certain nombre d'auteurs français et étrangers dont on trouvera l'énumération dans l'index bibliographique qui termine notre travail.

Mais nous n'avons pas relevé d'indication susceptible d'être retenue. Exception doit être cependant faite pour un mémoire très intéressant de M. Arvid Walgren, de Göteborg (Suède) qui a pour titre *Notes sur le radio-diagnostic de la tuberculose infantile*. Au cours de cet article, il signale que « les pleurésies médiastino-interlobaires sont une complication fort commune de la tuberculose des ganglions bronchiques, si commune qu'on est étonné de la fréquence avec laquelle on les rencontre, dès qu'on a bien appris à les reconnaître ».

Enfin nous devons mentionner que M. Saupe, faisant des recherches sur des cadavres d'enfants, rencontre des épaississements « couenneux » interlobaires, plus ou moins fins, dans 18 p. 100 des cas examinés par lui.

II. **Anatomie pathologique.** — Il nous paraît inutile de revenir ici sur la topographie bien connue des scissures interlobaires droites et gauche. Tous les ouvrages d'anatomie et de radiologie rappellent à ce propos les études déjà anciennes de Rochard (1892) dont la description anatomique, demeurée classique, est vérifiée chaque jour. On sait qu'à droite et à gauche existe une scissure oblique et, du côté droit, une scissure horizontale se détachant de la scissure oblique et placée au-dessus d'elle.

L'anatomie pathologique des scissurites tuberculeuses n'est pas très exactement connue. Le plus souvent, en effet, on est réduit à des suppositions tirées d'analogies avec des processus semblables. Sauf exceptions, les autopsies pratiquées au moment de l'évolution d'une scissurite typique sont rares. Nous entendons par là que si l'on veut rechercher la raison anatomique d'une ligne, d'une bande scissurales, telles que l'examen radioscopique ou radiographique les révèle, on ne peut le faire, la mort ne survenant pas à cette période. Il arrive assez fréquemment que, le décès étant dû à d'autres causes que la tuberculose, on trouve une synéchie, d'ailleurs incomplète, d'une ou de plusieurs scissures, la synéchie étant causée par la présence de petites cordelettes, d'adhérences filamenteuses, d'aspect filiforme ou aponévrotique, d'une longueur moyenne d'un centimètre, qui limitent dans une petite mesure la séparation des deux lèvres de la scissure, sans amener toutefois une symphyse totale de cette dernière.

Or, ces lésions ne sont pas décelables à l'examen clinique ni radioscopique. Les cordelettes sont trop ténues, les lésions parenchymateuses marginales peu accentuées ; l'ensemble de ces formations anatomiques n'est pas susceptible d'entraîner l'arrêt des rayons au niveau de la scissure.

En vérité, lorsque la scissurite devient apparente, même dans sa forme *a minima*, elle exige la présence de plusieurs éléments :

a. soit un dépôt « couenneux », fibrineux, qui ultérieurement s'organise, soit un épanchement liquidien de minime abondance, représenté par une sérosité glutineuse ou visqueuse, enfermée dans les mailles d'un réseau fibrineux, de formation récente mais d'une densité suffisante pour constituer un feutrage non traversé par les rayons;

b. la présence non pas constante, mais fréquente, d'altérations parenchymateuses marginales du type splénopneumonique ou du type hépatisé. *De fait, le plus souvent, il s'agit aussi bien d'une périscissurite que d'une scissurite isolée* ;

c. une altération ganglionnaire, siégeant au niveau du hile, occupant une certaine étendue et, comme il advient très souvent dans l'enfance, caractérisée par la présence d'altérations caséeuses atteignant plus ou moins profondément la substance ganglionnaire. Mais cette seule altération n'est pas susceptible d'entraîner la formation de la scissurite, il faut en plus une périadénite et de la pleurite, l'une et l'autre explicables par un travail inflammatoire aigu ou torpide, parti du ganglion et qui, suivant une marche plus ou moins rapide, inocule les plèvres médiastinales ou interlobaires.

Nous avons dit que, suivant toute probabilité, « tout se passe comme si » les altérations évoluent ainsi que nous venons de l'indiquer. Ce n'est pas à cette période de la maladie que les autopsies sont pratiquées. Dans le cas où on a l'occasion d'en faire, si la mort est due à la tuberculose, on trouve des lésions surajoutées, les unes spécifiques (granulie, tubercules, etc.), les autres inflammatoires (processus pneumoniques) ou infectieuses (broncho-pneumonies) qui modifient ou bouleversent le tableau anatomique primitif de la scissurite.

Le plus habituellement — nous venons de l'indiquer — la lésion productrice de la scissurite est représentée par l'adénopathie hilaire ; il demeure entendu que, suivant la règle à peu près constante déjà formulée par Jules Parrot, l'adénopathie médiastine hilaire ou trachéo-bronchique est satellite du chancre d'inoculation tuberculeuse situé, lui, dans le parenchyme pulmonaire.

D'ordinaire, la scissurite siège à droite. Ce fait a été noté déjà depuis longtemps par beaucoup d'auteurs et, pratiquement, il est exact — réserve faite cependant pour ce que doivent désormais nous enseigner les investigations radiologiques exécutées suivant la proposition de M. Fleischner. — De cette prédominance, réelle ou supposée, de la scissurite à droite, diverses raisons ont été données, les unes tenant à des « dispositifs » pleuroganglionnaires, plus développés à droite qu'à gauche ; d'autres tenant, pour certains auteurs, à ce fait que l'ombre cardiaque masque en presque

totalité l'image radiographique de l'hémithorax gauche.

Or, M. Engel, étudiant les dispositifs anatomiques des ganglions lymphatiques péribronchiques, représente dans d'ingénieux schémas les localisations ganglionnaires autour des bronches de division. Ses dessins montrent leur plus grande abondance du côté droit, en arrière, contre la partie inférieure de la bronche épartérielle, c'est-à-dire non loin de la scissure, et d'autre part leur situation très externe par rapport au plan sagittal du corps, au point que certains sont à peu près complètement entourés de plèvre interlobaire, qui, seule, les sépare du parenchyme voisin.

III. **Symptomatologie.** — La symptomatologie physique ou fonctionnelle, révélée par le seul examen clinique, est fort limitée. On doit signaler cependant que certains enfants déjà grandelets, capables d'expliquer leurs sensations internes, disent éprouver un point de côté plus ou moins intense, permanent ou paroxystique, siégeant au niveau de la scissure ou à une certaine distance d'elle, ou encore affectant le type de la névralgie intercostale. Mais il est possible que ces cas ressortissent à de la cortico-pleurite étendue à une portion plus ou moins large de l'appareil pleuro-pulmonaire ; et la scissurite elle-même, souvent, n'amène aucune sensation subjective de douleur ou de gêne. Nulle dyspnée, nulle modification du rythme respiratoire, ne lui appartiennent en propre ; si ces anomalies existent, elles sont là encore sous la dépendance des altérations de l'enveloppe ou du parenchyme ou encore des ganglions, mais non de l'altération scissurale ellemême.

Nous pouvons en dire autant des signes physiques constatés en pareil cas. La présence d'altérations interlobaires ne donne lieu par elle-même à aucun râle, à aucun frottement ; s'il en existe, c'est qu'autour de la scissure il s'est produit de la congestion, de la splénisation ou de l'hyperémie pleurale. De plus, on sait qu'assez fréquemment, à la pleurésie interlobaire est associée une cortico-pleurite atteignant une hauteur plus ou moins grande et intéressant surtout la région sous-mammaire. Notre collaborateur et ami André Dufourt a très heureusement insisté sur les signes physiques propres à cette altération pleuro-pulmonaire caractérisée par la présence de fines crépitations superficielles, surtout inspiratoires, que l'on perçoit dans la moitié inférieure du thorax, au-dessous d'une ligne passant par le mamelon. Au surplus, la symptomatologie physique, toute d'emprunt, est surtout notée dans la partie antérieure du thorax. Il est plutôt exceptionnel qu'on la rencontre au niveau de la partie postérieure de celui-ci.

Toutefois, il convient de signaler que dans certains cas, avec l'image radiologique certaine, typique, de la scissurite interlobaire, existent des signes cliniques pseudo-cavitaires. Nous avons eu à plusieurs reprises l'occasion de les constater dans les conditions suivantes : certains sujets appartenant en général à la deuxième enfance présentaient une fièvre et une toux modérées, un état général demeuré satisfaisant, et même florissant. La radiologie montrait chez eux, d'une part, la présence indiscutable d'une scissurite interlobaire, c'est-à-dire d'un exsudat fibrineux, plastique, adhérentiel, dans l'interlobe ; d'autre part, l'absence soit devant l'écran fluoroscopique, soit sur les films, de quelque altération pulmonaire que ce soit et notamment de simples pertes de substance ou de géodes caractérisées. Or, chez ces mêmes malades, nous avons nettement constaté à l'aucultation, à la partie antérieure du thorax, sur une zone, correspondant à la scissure enflammée, de signes pseudo-cavitaires qui, d'ailleurs, disparurent dans un délai assez court. Ces faits nous paraissent correspondre à ceux que l'on observe aux bases pulmonaires avec des altérations pleurales minimes, ces dernières donnant, par un mode accoustique mal précisé, l'amplification considérable de bruits nés dans un parenchyme pulmonaire, lui-même peu lésé.

IV. **Signes radiologiques.** — Les renseignements fournis par la Radiologie ont une importance capitale et certainement, depuis que l usage de ce mode d'exploration est devenu courant, la question des pleurésies interlobaires et celle de la présence de l'adénopathie trachéo-bronchique ont été singulièrement amplifiées. Il convient tout d'abord de fixer dans quelles conditions précises l'examen radiologique doit être effectué.

Nous ne reviendrons pas sur les détails bien connus de l'examen du thorax que l'on doit pratiquer dans le cas où l'on soupçonne la présence d'une pleurésie interlobaire. Depuis les travaux déjà anciens de M. Antoine Beclère et de M. Holtzknecht, on sait qu'il convient d'imprimer à l'ampoule un mouvement de descente et d'ascension pour faire varier l'incidence des rayons qui viennent frapper la scissure. De l'orientation variable de l'ampoule dépend souvent un diagnostic que, seuls, ces changements permettront d'affirmer. Tout cela est bien connu et nous n'aurions garde d'y insister. Mais nous croyons devoir signaler un détail concernant l'exploration qui a échappé à l'attention de M. Courtine. Nous voulons parler des indications fournies dans deux de ses mémoires par M. Fleischner, sur la technique à suivre lors des examens radiologiques du thorax.

Nous y avons fait allusion dans un précédent paragraphe; mais, en outre des positions diverses

à faire prendre au sujet debout, *M. Fleischner dit avoir obtenu une visibilité incomparablement meilleure des altérations scissurales avec l'attitude « en lordose exagérée »*. Il recommande au sujet de mettre la tête en hyperextension, d'appuyer l'occiput sur une pièce du cadre, les bras en hyperextension, avec les mains s'accrochant également aux montants du cadre. En outre, le sujet doit imprimer à son abdomen un mouvement de projection en avant. Il prend ainsi une attitude en lordose extrêmement accusée. Il en résulte que, automatiquement, la scissure oblique, laquelle est le plus souvent le siège des altérations, devient horizontale. Dans cette nouvelle situation elle est beaucoup plus accessible. On met ainsi en évidence un assez grand nombre d'images scissurales, à peine ébauchées lorsque le sujet est en position verticale, et surtout *cette attitude révèle des altérations interlobaires nullement soupçonnées, nullement décelées par l'examen dans la position habituelle.*

M. Gordon Stoloff revient sur l'intérêt que présente la position lordotique dont il fait la position de choix pour l'examen radiologique des pleurites scissurales. Cet auteur pratique systématiquement cette méthode et, fréquemment, révèle ainsi des altérations pathologiques non soupçonnées par les autres modes d'investigation.

Enfin, M. Walgren, après avoir étudié rapidement l'importance de l'angle d'incidence des rayons pour l'obtention d'une bonne image, insiste sur la valeur que prend la position du sujet dans la réalisation d'un bon cliché. Il importe que l'enfant soit radiographié le torse incliné en avant et effectuant en même temps une torsion de celui-ci vers l'un ou l'autre côté, suivant le siège de l'exsudat. En s'aidant de cette position dont il donne d'ailleurs la photographie, M. Walgren a pu constater fréquemment la présence de la pleurite. Peut-être est-il plus facile d'obtenir d'un enfant la position penchée en avant que la position « lordotique ».

Lorsque ces précautions ont été prises pour l'exploration, on constate la figure de scissurite. Cette figure est assez variable.

a. Dans certains cas, il s'agit d'une simple ligne se dirigeant suivant le trajet horizontal ou oblique de la scissure, mais ayant, soit devant l'écran fluoroscopique, soit sur les films, une largeur minime. Il s'agit plutôt d'une ligne géométrique à trajet nettement déterminé, comme tirée au cordeau, sans sinuosité aucune. Lorsqu'on l'examine en avant, cette ligne se détache de l'ombre cardiaque, dont l'étendue est un peu augmentée par la présence de ganglions juxta-ventriculaires, mais la partie interne de cette ligne n'a aucun accident. Dans d'autres cas, il s'agit non pas d'une ligne, mais d'une bande de 2 ou 3 centimètres de largeur. Cette largeur demeure identique sur tout le parcours de la bande, d'une coloration gris foncé, ou noire, homogène, sans que, en haut ou en bas, les contours soient embués ou incertains. Dans d'autres cas encore, la figure de la scissurite n'est pas uniforme : à la partie interne (le malade examiné en position antérieure) de l'image, on voit une sorte de renflement piriforme à grand axe horizontal dont l'aspect général rappelle plus ou moins celui d'un triangle isocèle, d'un bec d'oiseau, d'une pipe avec son fourneau ; les bords en sont nettement délimités. La surface de ce triangle ou de cette région piriforme est d'une teinte également grise ou noire, homogène ; puis environ vers la moitié de l'hémithorax, l'extrémité de la figure se convertit dans une ligne ou dans une bande comme celle que nous venons de décrire.

Il est encore des cas, — nous en possédons des exemples et nous en avons trouvé des observations dans la dernière monographie de M. Fleischner (1926), — où la figure de la scissurite rappelle celle d'un triangle pneumonique, avec cette différence que la base du triangle est médiastinale tandis que son extrémité tronquée est dirigée vers le bord externe du thorax. Cette dernière catégorie de faits a été bien étudiée par Edmond Weill et André Dufourt.

En l'absence d'autopsies pratiquées immédiatement, il est difficile d'être catégorique ; mais il semble que ces images correspondent soit à la présence de modifications parenchymateuses juxta-scissurales consistant en de la spléno-pneumonie ou de l'hépatisation, soit à de petits épanchements liquidiens du genre de ceux dont nous avons précédemment donné une description sommaire. En résumé, l'aspect d'ensemble des scissurites varie depuis la simple ligne : « la ficelle mince », jusqu'à la bande très large ou le faux triangle pneumonique, en passant par l'image en pipe ou en bec d'oiseau.

b. Lorsqu'on examine en arrière le sujet debout, les détails sont moins importants : d'une part, les images linéaires ou en bande sont moins nettes de contour, moins sombres ; d'autre part, sur la ligne médiane, il va de soi qu'on ne trouve point le renflement piriforme, triangulaire ou en bec d'oiseau dont on sait qu'il est l'expression radiologique d'une intumescence ganglionnaire.

c. La figure est encore différente lorsqu'on examine dans la position lordotique préconisée par M. Fleischner ; l'importance des données fournies par ce nouveau procédé nous paraît être assez grande pour justifier quelques développements. L'impression qui se dégage d'ailleurs en regardant les belles figures fournies par M. Fleischner dans

ses deux mémoires est que, grâce à ce procédé, on met en évidence des lésions interlobaires qu'en aucune manière l'examen en position debout, antérieure ou postérieure du sujet, ne permet de soupçonner. C'est ainsi que, dans ces conditions d'examen, on voit se détacher de l'ombre cardiaque, soit au niveau des scissures obliques, soit au niveau de la scissure horizontale, une figure en bec d'oiseau.

La planche I[A] du mémoire de M. Fleischner (1924) — vue frontale — ne montre rien, ni à gauche, ni à droite, sauf des ombres hilaires très développées, très apparentes du côté droit, tandis que la figure I[B], prise en position lordotique, montre au niveau de la pointe du cœur, par conséquent là où la première radiographie en position ordinaire ne nous avait rien révélé, la présence d'une ombre en triangle isocèle à sommet tourné en dehors, à grand axe exactement horizontal et qui prolonge la pointe du cœur d'environ la moitié du diamètre transversal de cet organe.

La figure II[A] (en position lordotique) est extrêmement significative. Du bord droit du cœur, au niveau de l'oreillette et du ventricule, se détache une ombre triangulaire dont le bord supérieur, un peu oblique, se dirige en bas et en dehors jusqu'à un demi-centimètre à peine du bord externe du thorax. Le bord inférieur du triangle est horizontal, le bord interne s'accole tout entier aux cavités droites du cœur.

La radiographie III est également très concluante. Tandis que l'examen en position antérieure ne révèle qu'une adénopathie droite accentuée, sans exsudat interlobaire, le sujet étant en position lordotique, apparaissent à droite et à gauche, dans le tiers inférieur de chaque hémithorax, deux ombres à peu près identiques, de forme triangulaire à pointe dirigée en dehors, toutes deux revêtant la forme d'un triangle isocèle à bord supérieur horizontal, à bord inférieur dirigé de dedans en dehors et de bas en haut. On dirait que, et à droite et à gauche du cœur, se détachent deux sortes d'épines ou d'éperons. Mêmes remarques pour la figure IV dont la partie B (en position lordotique) montre cette ombre en éperon extrêmement accusée, alors que la figure A ne montre aucune image interlobaire.

Remarque identique pour la planche V. Sur ce point spécial, d'intérêt évident, on pourra consulter encore avec beaucoup de profit les multiples clichés publiés par M. Fleischner dans son mémoire de 1926 consacré à cette étude : *Rœntgénologie de la pleurite interlobaire et son diagnostic différentiel.*

d. Nous n'insistons pas longuement sur l'aspect radiologique permettant de fixer l'état de la partie restante de la plèvre, du parenchyme pulmonaire, des sommets, des sinus diaphragmatiques, des ganglions. Cet ensemble dépend en réalité des localisations fort variables de la tuberculose sur le tissu pulmonaire, ses enveloppes ou les ganglions auxquels les lymphatiques aboutissent.

e. Comme toutes les fois qu'il s'agit de rœntgénologie thoracique, il est préférable de prendre des films dans les meilleures conditions possible d'installation, de pénétration, etc. ; mais souvent le simple examen radioscopique, à l'écran, fournit des résultats suffisants pour donner une indication utile dans la pratique.

Ce que nous avons indiqué à propos de l'aspect radiologique des scissurites nous dispense, croyons-nous, d'entrer dans de grands détails au sujet du diagnostic de ces altérations. On peut cependant les confondre avec les lésions pleurales causées par le pneumocoque. Celui-ci est capable, on le sait, d'amener soit une pleurite seulement irritative caractérisée par la présence de membranes, de couennes, au niveau des lèvres de la scissure ou sur toute l'étendue de cette dernière. Dans d'autres cas, à la pneumonie lobaire fibrineuse succède une pleurésie interlobaire vraie, caractérisée par la présence de pus verdâtre, de coloration pistache, se développant dans l'intérieur de la scissure. Or, la première de ces altérations, ayant un substratum anatomique semblable à celui de la pleurite d'origine tuberculeuse, se présente à l'écran ou sur les films avec un aspect identique à cette dernière : même apparence linéaire ou même aspect de bandes de coloration noire. Souvent la distinction est difficile, et par le seul examen physique, on ne saurait trancher la question de la nature de cette altération pleurale. Mais, le plus souvent, quand il s'agit de pleurite due au pneumocoque, la détermination sur la séreuse a été précédée d'une phase d'une durée variable, généralement de deux ou trois semaines, pendant laquelle on a noté les signes physiques, fonctionnels ou radioscopiques d'une hépatisation lobaire, et ce n'est qu'ultérieurement que l'on peut constater la localisation de l'inflammation pneumococcique sur la scissure.

En outre, généralement, les ganglions du hile sont beaucoup moins enflammés. Leur figure n'est pas augmentée dans des proportions aussi grandes que lorsque la scissurite accompagne l'adénopathie tuberculeuse du médiastin.

S'il s'agit d'un empyème interlobaire, généralement celui-ci se présente avec une étendue beaucoup plus considérable ; l'ombre, de coloration noire, a plutôt la forme d'une lentille biconvexe à grand axe horizontal ou oblique. On sait que le propre des collections purulentes interlobaires créées par le pneumocoque est de se développer

dans l'intérieur du parenchyme, de ne pas se propager du côté de la grande cavité ; car il se produit une soudure plus ou moins accusée des lèvres de la scissure limitant la progression vers la grande cavité pleurale.

Mais souvent la présence d'ombres dues à des hépatisations restantes, non résolues, du parenchyme, gêne l'examen, complique les images, de telle sorte qu'il n'est pas commode de dire exactement si le changement de teinte de la plage pulmonaire doit être attribué à la scissurite ou à l'altération du parenchyme pulmonaire lui-même.

V. **Évolution.** — Elle peut être suivie seulement par le secours de la radiologie. Nous voulons dire par là que les renseignements fournis par l'écran ou par les films sont seuls utilisables et forment l'unique base certaine d'évaluation. On ne saurait, en effet, s'appuyer sur les signes cliniques trompeurs, influencés par les altérations pulmonaires, pleurales ou ganglionnaires de voisinage.

Les scissurites ont, en général, une marche lente ; elles se constituent à bas bruit, elles évoluent pendant un certain temps et souvent elles régressent. Mais, au point de vue de leur évolution, il faut distinguer plusieurs cas :

a. Le plus souvent, elles accompagnent une adénopathie hilaire ou médiastinale plus ou moins importante. Il n'y a que peu, ou il n'y a pas d'altération pulmonaire, du moins décelable par l'examen radioscopique ou sur des films ; la scissurite doit, dans ces conditions, être considérée comme satellite de l'adénopathie. Elle subsiste longtemps, plusieurs mois, sans extension, et elle régresse avec lenteur.

b. Dans d'autres cas, l'image radiologique ne reste pas identique. Elle subit, avec une rapidité plus ou moins grande, des modifications d'étendue, de coloration (cette dernière devenant peu à peu plus sombre), ou de netteté dans ses contours.

L'ombre progresse soit en haut, soit en bas par rapport à la scissure ; ses limites souvent rectilignes, presque tracées au cordeau, s'estompent, deviennent embuées, ou même polycycliques. A la périscissurite seule s'ajoutent des lésions parenchymateuses du lobe ou des lobes voisins. Cette variété dépend de l'évolution progressive, de la plèvre vers le parenchyme, d'une tuberculose active.

c. Il est une catégorie, peu fréquemment relevée, de cas dans lesquels on assiste, au contraire, à la formation, sous les yeux de l'observateur, d'une figure de scissurite interlobaire après régression d'un processus pneumonique. Nous voulons parler de ces faits improprement appelés « infiltration épituberculeuse » et qui ont été décrits en Allemagne par M[lle] Eliasberg et ses collaborateurs. Nous en avons observé un exemple typique que nous publierons quelque jour. Il s'agit d'enfants jeunes, le plus souvent de nourrissons qui, sans beaucoup de signes physiques ou fonctionnels, présentent une image radiologique de pneumonie lobaire (le plus souvent du lobe supérieur) à marche particulièrement lente. On désigne encore cette forme sous le terme de « manifestation curable de la tuberculose ». Il est réel que, souvent, elle guérit. Mais la régression de ce processus pneumonique est étagée sur plusieurs semestres. Dans les derniers mois de l'évolution, lorsque la presque totalité des altérations ne sont plus visibles à l'écran, on constate encore sur les films la présence d'une bande analogue à celle d'une scissurite ordinaire, symptomatique d'une adénopathie hilaire. A cette forme, on peut donner le nom de variété réalisée par la régression lente de lésions pneumoniques lobaires.

VI. **Valeur sémiologique.** — A s'en tenir aux données actuelles, la scissurite tuberculeuse ne serait pas très fréquente. Étant donné le nombre évidemment considérable des adénopathies tuberculeuses du médiastin *authentifiées d'une façon certaine par les investigations radiologiques*, on trouve que celui des scissurites est peu élevé. Peut-être faudra-t-il, dans l'avenir, reviser cette proposition si le mode d'investigations proposé par M. Fleischner démontre que les scissurites sont beaucoup plus fréquentes qu'on ne le supposait jusqu'à présent.

Quoi qu'il en soit, elles peuvent être observées dans les circonstances suivantes :

1° Lors de certaines manifestations respiratoires. Mais ces dernières ont une expression clinique, des signes d'auscultation variables. Si, dans un nombre de cas élevé, on peut, avant l'examen radiologique, prévoir que la scissurite sera constatée à l'écran, souvent cette constatation est une surprise. On peut noter sa présence :

a. Dans certaines adénopathies accentuées dont l'image radioscopique et radiographique est indiscutable, le plus souvent située à droite. Ces adénopathies se traduisent cliniquement par une toux spéciale dite de compression sur les caractères de laquelle M. Marfan a beaucoup et justement insisté ; par un cornage surtout expiratoire ; par une oppression de cause pulmonaire. Ce tableau clinique est observé surtout dans la première enfance, chez des nourrissons jeunes, à partir de six mois par exemple. Un peu plus tard, les symptômes, surtout fonctionnels, sont moins nets. Or, quelques-unes de ces adénopathies s'accompagent de scissurite ; mais la proportion est minime.

b. Dans certaines bronchites à évolution un peu insolite, traînantes, avec température modérée. On note alors à l'auscultation des signes

physiques consistant dans des râles sibilants ou muqueux, mais qui persistent plus longtemps que de coutume. L'examen radiologique, pratiqué en raison des soupçons, fait constater la présence de la scissurite.

c. Dans certaines cortico-pleurites caractérisées. Comme nous l'avons dit précédemment, la participation scissurale s'effectue au même titre que l'inflammation pleurale et les altérations pulmonaires sous-jacentes, sous l'influence d'une tuberculose à caractère atténué.

d. Au cours de certains états pulmonaires caractérisés, comme nous l'avons observé, par la présence de signes pseudo-cavitaires contrastant avec un état général bon et même, dans certains cas, floride du sujet.

2° On peut noter encore la présence de ces scissurites dans un syndrome que l'on rencontre chez le nourrisson, à savoir : des signes respiratoires et la présence de gommes peu nombreuses ou multiples de l'hypoderme avec augmentation du volume de la rate.

3° Nous avons parfois relevé l'existence de la scissurite dans certaines néphrites aiguës ou subaiguës, sans étiologie scarlatineuse ou infectieuse. La présence de la scissurite a constitué un élément de réelle valeur pour incriminer l'origine bacillaire de la détermination rénale.

4° Enfin nous avons eu l'occasion d'être éclairés, par la constatation des altérations pleurales, sur la nature exacte de quelques cachexies du nourrisson ou de l'enfant jeune, correspondant à un syndrome d'hypothrepsie ou d'athrepsie. L'examen somatique, à plusieurs reprises, était négatif. L'exploration clinique de l'appareil respiratoire ne fournissait aucun renseignement. Seule la radiologie nous a apporté la démonstration que l'état de dénutrition devait être mis sous la dépendance du bacille de Koch.

Nous avons tenu à citer, en les rapprochant les uns des autres, ou en les opposant, ces divers tableaux cliniques, ces syndromes différents, dans lesquels *l'étiologie demeurant incertaine par les seuls renseignements ou par l'exploration clinique, les résultats fournis par l'écran ou par les films sont venus démontrer la nature indiscutablement tuberculeuse de l'affection observée.*

VII. **Traitement.** — Nous croyons inutile de parler ici du traitement des scissurites plastiques ou adhérentielles causées par la tuberculose. Aucune médication spéciale ne leur est applicable, en dehors de celles que l'on préconise pour la tuberculose ganglio-pulmonaire. C'est tout au plus si la présence d'une scissurite peut constituer un nouvel argument pour décider de pratiquer le pneumothorax artificiel dans le cas de lésions du parenchyme ou des groupes ganglionnaires du médiastin. Mais la présence d'une scissurite peut être un obstacle à une bonne insufflation, car, dans certains cas, la scissurite s'accompagne d'adhérences plus ou moins étendues, non visibles à l'examen radioscopique, non décelables sur les films.

Bibliographie. — BARJON (F.), Radio-diagnostic des affections pleuro-pulmonaires (p. 131 et suiv. : 1 vol., Masson et Cie, éditeurs, Paris 1916.

BÉCLÈRE (A.), Examen radioscopique des plèvres interlobaires et diagnostic de la sclérose de l'interlobe (*Presse médicale*, 1er mars 1902).

CAUTERIO, Sulla frequenza, patogenesi e semiologia delle scissuriti e periscissuriti interlobari (*La Riforma medica*, n° 41, 10 octobre 1927, p. 963-966).

CHAPERON (R.), Étude radiologique du hile pulmonaire (*Paris médical*, 5 février 1927, n° 6, p. 117-126).

COURTINE, Les scissurites dans l'enfance et leur diagnostic radiologique (*Thèse de Doctorat de Paris*, 1926.

DUFOURT (A.), Pleurites et cortico-pleurites sous-mammaires au cours de l'adénopathie trachéo-bronchique (*Gazette des hôpitaux*, 24 juillet 1924, n° 44).

DUFOURT (A.) et SEGARD, Cortico-pleurite tuberculeuse bénigne à foyers récidivants (*Revue de médecine*, novembre 1919, n° 6).

DUKEN (J.), Die Besonderheiten der röntgenologischen Thorax-diagnostik im Kindesalter als Grundlage für die Beurteilung der kindlichen Tuberkulose. 2 vol. 1924.

DUKEN (J.), Die ambulante Diagnostik der Kinder-Tuberkulose mit einem Beitrag von Prof. Dr. Beitzke (Graz). Ueber die pathologisch-anatomischen Unterlagen für die Diagnose der Hilusdrusen-Tuberkulose. 1 vol.

ENGEL (ST.), Die Topographie der bronchialen Lymphknoten und ihre präparatorische Darstellung (*Beiträge zur Klinik der Tuberkulose und spezifischen Tuberkulose-Forschung*, Bd. 64, Heft 3-4, 1926).

FLEISCHNER (FÉLIX), I. Die mediastino-interlobäre Pleuritis, ein häntiges Vorkommen bei der mediastinal-Drusentuberkulose (*Acta radiologica*, vol. III, fasc. 4, 25 août 1924, n° 14, p. 307-326 (avec 10 radiog. en noir).

II. Das Röntgenbeld der interlobären Pleuritis und seine differential — Diagnose (*Ergebnisse der medizinischen Strahlenforschung* (*Röntgendiagnostik, Röntgen-Radium und Liehstherapie*), Band II, 1 vol. de 594 pages, p. 201-248, chez l'éditeur Georg Thieme, Leipzig, 1926).

GISMONDI. Le pleuriti interlobo mediastiniche (*XII° Congresso italiano de Pediatria*, Napoli, 1927).

GOETT, Die Röntgenuntersuchung in der Kinderheilkunde. Un article de 40 pages (750-790) in *Lehrbuch der Röntgenkunde*, Band II, 1 vol., Leipzig, 1925.

KLARE (KURT), Die Röntgenologische Diagnose und differential-Diagnose der kindlichen intrathorakalen Tuberkulose. 1 vol. Kurt Kabitzsch, Leipzig, 1925.

KLEINSCHMIDT (HANS), Tuberkulose der Kinder, 2e édition, 1 vol. J.-A. Barth, Leipzig, 1927.

PÉHU (M.) et A. DUFOURT, La tuberculose médicale de l'enfance, p. 297 et suiv., 346 et suiv., 371 et suiv. 1 vol. Doin, éditeur, Paris, 1927.

PÉHU (M.) et Mlle MOURET, La tuberculose latente des interlobes pulmonaires chez l'enfant ; son diagnostic radiologique. (*Soc. méd. des hôp. de Lyon*, 30 juin 1914, in *Lyon médical*, 19 juillet 1914, t. II, p. 132).

PIÉRY, La tuberculose pulmonaire, 1 vol. Doin, 1910.

PISSAVY (AL.), ROBINE et J. PISSAVY (*Paris médical*, 19 février 1927, n° 8, p. 181-183.

SABOURIN, I. Interlobites sèches et pleurites en bouton de chemise (*Archives de médecine*, janvier 1917).

II. Synthèse clinique des interlobites chez les tuberculeux (*Presse médicale*, 19 février 1917).

SAUPE (ERICH), Das Thoraxröntgenbild im frühesten Kindesalter. 1 vol. J.-F. Lehmann, Münich, 1925.

SIMON und REDEKER, Praktisches Lehrbuch der Kindertuberkulose. 1 vol. Kabitzsch, Leipzig, 1926.

STOLOFF (G.), Primary infection in Tuberculosis :

A study of six thousand three hundred and twenty-nine fluoroscopic examinations of children (*American Journal of diseases of children*, vol 33, n° 3, mai 1927).

WALGREN (ARVID), Notes sur le radio-diagnostic de la tuberculose infantile (*Acta pædiatrica*, vol. V, fasc. 3-4, 6 mars 1926, p. 254-279.

WEILL (E.) et A. DUFOURT. *Journal de radiologie*, 1922, janvier, n° 1. p. -111).

L'ASPERGILLOSE PULMONAIRE

PAR

P. NICAUD

Bien que l'aspergillose pulmonaire paraisse dans le plus grand nombre d'observations être une greffe secondaire sur des lésions pulmonaires antérieures, l'existence de l'aspergillose pulmonaire primitive est indiscutable. Les preuves anatomiques en ont été données dans la première observation de Macaigne et Nicaud, où le seul agent pathogène à incriminer était l'*Aspergillus fumigatus*, constatation affirmant l'existence réelle de l'aspergillose primitive du poumon (1).

Le rôle pathogène de l'*Aspergillus fumigatus* avait été bien étudié par Rénon dans son mémoire de 1897 (2) et avait fait l'objet de nombreuses communications. Cependant la plupart des observations publiées concernaient des greffes secondaires de l'aspergillose sur des lésions pulmonaires déjà existantes : dilatation des bronches, tuberculose, cancer du poumon.

Macaigne et Nicaud ont montré, sur les coupes du poumon parasité, la puissance de dissémination du parasite, ses formes de reproduction en plein parenchyme, enfin les lésions destructives alvéolaires et bronchiques, et les lésions thrombosantes que l'*Aspergillus fumigatus* peut réaliser (3).

Symptômes. — L'aspergillose pulmonaire primitive aiguë n'est représentée que par des cas très rares. Baccarani en a cependant publié trois observations, mais sans documents anatomiques (4).

L'aspergillose pulmonaire évolue presque toujours avec une très grande lenteur.

Notre première malade avait eu sa première hémoptysie à l'âge de dix-huit ans et, depuis ce début, environ tous les trois mois apparaissait une nouvelle hémorragie durant deux ou trois jours et accompagnée de signes fonctionnels et généraux très légers. Après la ménopause, ces hémoptysies sont devenues plus fréquentes et étaient alors précédées d'une dyspnée intense avec cyanose de la face. Vers l'âge de soixante-dix ans, une quinzaine de jours avant la mort, la dyspnée a progressivement augmenté et, sans nouvelle hémorragie, un syndrome dyspnéique et cyanotique est venu terminer la maladie après cinquante-deux années de très lente évolution. La maladie a évolué sans atteinte notable de l'état général, sans perte de l'appétit, sans amaigrissement, sans température.

L'étude anatomique a permis de reconstituer la filiation des accidents : les hémorragies étaient liées aux poussées évolutives de l'*Aspergillus* issu d'un foyer bronchique où il avait dû s'implanter à l'origine. Le parasite, en se développant, essaimait des filaments autour du foyer primitif. Sa pénétration progressive dans les parois artérielles voisines avait créé un processus d'artérite thrombosante à localisations multiples. Cette artérite thrombosante expliquait les hémorragies répétées et avait abouti à la thrombose mortelle du tronc de l'artère pulmonaire gauche; cette dernière avait provoqué la dyspnée intense et la cyanose des derniers jours de l'évolution de la maladie.

C'est ainsi que la maladie évolue longtemps avec des symptômes réduits aux hémorragies et, dans de nombreuses observations, ces hémorragies peuvent constituer le seul signe important. Dans les formes aiguës évoluant chez l'animal, ces hémorragies sont d'ailleurs très souvent observées. Dans la forme suraiguë du cheval, Lucet, Thary et Lucet les ont bien décrites et les hémoptysies s'accompagnent de très nombreuses hémorragies dans d'autres organes. Cette forme a les allures d'une véritable septicémie hémorragique (5)

Dans une seconde observation, les accidents ont présenté une évolution très analogue. Depuis l'âge de vingt-six ans jusqu'à l'âge de cinquante-trois ans, notre seconde malade a eu sept hémoptysies. La maladie a débuté en 1899 par une hémoptysie apparue brusquement en pleine santé. La seconde hémorragie ne s'est produite que quatorze ans après la première, la troisième deux ans après, la quatrième cinq ans après la troisième. Après une période de six années de santé parfaite, la cinquième hémorragie est survenue, suivie d'une sixième au bout de six mois. La poussée évolutive qui accompagne les hémorragies se manifeste seulement par l'existence d'un foyer congestif à la

(1) MACAIGNE et P. NICAUD, Aspergillose primitive du poumon avec artérite pulmonaire oblitérante (*Bull. et mém. de la Soc. méd des hôp.*, 5 février 1926).

(2) RÉNON, Étude sur l'aspergillose, Masson, 1897.

(3) MACAIGNE et NICAUD, L'aspergillose pulmonaire primitive (*Presse médicale*, 31 mars 1926, 2 figures). — P. NICAUD, Les mycoses pulmonaires (*Presse médicale*, 4 décembre 1926, 7 figures). — P. NICAUD, Les mycoses pulmonaires (*La Presse thermale et climatique*, 1er décembre 1927, 11 figures).

(4) BACCARANI, *Gazz. degli osped.*, 19 avril 1908, n° 51.

(5) LUCET, Étude expérimentale et clinique sur l'*Aspergillus fumigatus* (*Bull. de la Soc. centrale de méd. vét.*, 30 août 1896). — LUCET, Études cliniques et expérimentales sur l'*Aspergillus fumigatus* (*Bull. de la Soc. de méd. vét.*, 30 juin 1894, p. 389). — THARY et LUCET, Mycose aspergillaire chez le cheval (*Rev. de méd. vét.*, 15 juin 1895, p. 337).

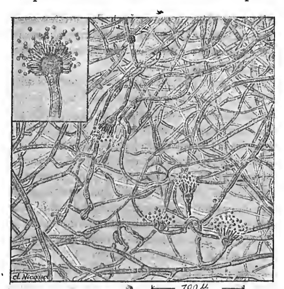
partie supérieure et moyenne du poumon droit, et dans l'intervalle des hémoptysies l'auscultation ne révèle aucun signe évolutif (1).

L'examen radioscopique ne donne aucune image nette. La radiographie n'a montré qu'une diminution de transparence de la partie supérieure du poumon atteint. La radiographie après lipiodol a permis de retrouver dans une partie importante du poumon droit de nombreuses dilatations bronchiques de très petit volume. L'existence de dilatations bronchiques est évidente sur toutes les coupes de poumon aspergillaire et l'examen radiographique montre sur le vivant ces dilatations. C'est dans ces cavités bronchiques que viennent s'épanouir au contact de l'oxygène les formes fructifères caractéristiques de l'*Aspergillus fumigatus*.

Diagnostic. — Le diagnostic clinique de l'aspergillose pulmonaire ne peut qu'être soupçonné, car le tableau réalisé par les symptômes que nous avons décrits n'ont rien de caractéristique. On peut constater les signes d'une bronchite chronique, d'une sclérose broncho-pulmonaire, et après l'interrogatoire et la connaissance de ces hémoptysies répétées le diagnostic le plus souvent porté est celui de tuberculose pulmonaire chronique à forme fibreuse. L'évolution très lente, la conservation très longue d'un bon état général, la fréquence et l'abondance d'hémoptysies espacées peuvent orienter le diagnostic vers l'aspergillose pulmonaire, mais ce ne sont là que des éléments de vague présomption. Il peut s'y ajouter un élément important, c'est la notion d'étiologie professionnelle. Rénon (2) a bien montré que deux professions semblent exposer surtout les sujets à l'aspergillose pulmonaire : celle de gaveur de pigeons, celle de peigneur de cheveux. Le gaveur de pigeons se contamine par la manipulation des graines portant les spores ou par le contact direct des muqueuses avec le chancre buccal des pigeons. Le peigneur de cheveux s'infecte en respirant les poussières chargées de farine de seigle mêlée de spores servant à dégraisser les cheveux (Rénon). Les manieurs de graines ou de farines peuvent être aussi exposés à la maladie. La malade de Monier-Vinard avait été contaminée à l'âge de dix ans par des pigeons domestiques. Nous n'avons dans nos cas personnels pu retrouver aucune cause évidente de contamination ni professionnelle, ni accidentelle (3). Les circonstances étiologiques peuvent ainsi dans de nombreux cas rester tout à fait obscures.

La seule certitude est donnée par le microscope. Les examens directs de l'expectoration avec les colorations usuelles permettent la découverte facile des filaments. Les cultures sur milieu de Sabouraud, liquide de Raulin, bouillon maltosé à 4 p. 100, pomme de terre glycérinée, assurent la différenciation du parasite. La température optima de développement est à 37°. Le liquide de Raulin nous a paru être le milieu de choix, très suffisant en clinique. On peut également ensemencer les crachats dans le milieu de Bazin glycériné et glucosé qui enrichit les parasites. Les mycéliums sont très fragiles et il est préférable, pour les examens microscopiques, de ne pas faire de frottis ; le parasite est simplement placé avec précaution entre lame et lamelle. Il vaut mieux suivre le développement du parasite sans altération, par le procédé de la coulée de pus sur verre sec et l'examen en tube à la limite du verre sec quand on ensemence sur gélose de Sabouraud, ou par la technique des lames sèches ou la culture en goutte pendante. Les formes de reproduction très typiques imposent le diagnostic.

Le parasite est constitué à l'état adulte par un mycélium formant un réseau plus ou moins riche avec des rameaux stériles et cloisonnés et des rameaux fructifères. Les têtes sporifères ne sont



Aspergillus fumigatus. Culture en goutte pendante de trois jours à l'étuve ; nombreuses têtes sporifères avec riche réseau mycélien. En haut, à gauche, une tête fructifère plus grossie incluse dans le baume du Canada (fig. 1).

(1) MACAIGNE et NICAUD, Aspergillose cliniquement primitive. Recherches expérimentales (*Bull. et mém. de la Soc. méd. des hôp.*, 8 juillet 1927).

(2) RÉNON, Recherches cliniques et expérimentales sur la pseudo-tuberculose aspergillaire. Thèse de Paris, 1893.

(3) MACAIGNE et NICAUD, Aspergillose primitive du poumon avec artérite pulmonaire oblitérante (*Bull. et mém. Soc. méd. des hôp., loc. cit.*). — MACAIGNE et NICAUD, Aspergillose cliniquement primitive. Recherches expérimentales (*Bull. et mém. Soc. méd. des hôp.*, 8 juillet 1927).

qu'une partie du mycélium dressée et renflée en massue. Ce renflement porte sur sa moitié supérieure seulement les basidies elliptiques en forme de quilles placées côte à côte en éventail. Les basidies émettent par leur extrémité une chaînette de conidies ; ces chaînettes complètent ainsi un large panache en éventail qui couronne la tête fructifère. Les colonnes des pores sont souvent détachées du réceptacle et mises en liberté ; les basidies peuvent être disloquées et à un examen superficiel la tête paraît simplement comme poudrée de leurs débris et de leurs nombreuses conidies. Le développement des spores est plus facile en milieu aéré ; dans le liquide de Raulin les filaments mycéliens nés des spores ensemencées gagnent par échelons successifs en quelques jours la surface du liquide pour donner de nouvelles spores qui s'étalent sous la forme d'un tapis velouté dont la couleur, d'abord blanchâtre, se fonce peu à peu du gris bleuâtre au vert foncé puis au brun noir. Sur gélose Sabouraud, les spores paraissent plus denses et deviennent rapidement couleur noir de fumée, couleur caractéristique de l'*Aspergillus fumigatus*.

Certaines espèces voisines sont assez faciles à distinguer. L'*Aspergillus glaucus* pousse à de plus basses températures, présente des spores plus volumineuses, a une couleur verte très claire et



Aspergillus fumigatus. Culture de douze jours sur gélose Sabouraud. Aspect sur le verre sec à la limite de la gélose. Nombreuses têtes sporifères dont les spores verdâtres agglomérées forment des masses foncées. Quelques têtes plus jeunes au milieu d'un riche réseau mycélien (fig. 2).

n'est pas pathogène. Quant à l'*Aspergillus niger* et à l'*Aspergillus nidulans*, ils présentent dans leurs formes fructifères des stérigmates ramifiés à leur sommet, terminés par des ramuscules secondaires portant chacun un chapelet de spores. Cette morphologie des têtes fructifères classe ces champignons parmi les stérigmatocystes et les différencie de l'*Aspergillus fumigatus*. On peut compléter par des recherches plus complexes l'identification botanique du champignon par des mensurations et des dessins à la chambre claire, par l'examen minutieux des formes de reproduction supérieures, et surtout par l'expérimentation.

Expérimentation. — L'animal qui paraît le plus réceptif est le pigeon, mais on peut utiliser les animaux ordinaires de laboratoire : le lapin et le cobaye (1). Nous avons d'abord utilisé le cobaye en inoculant l'animal par toutes les voies : sous-cutanée, intraveineuse, intrapéritonéale et intrapulmonaire. Par la voie sous-cutanée, la voie intrapéritonéale et la voie intrapulmonaire nous avons pu provoquer des lésions localisées, lésions assez souvent nodulaires, caractérisées par une réaction inflammatoire considérable constituée surtout par des polynucléaires qui se tassent autour des spores ou autour des parasites plus évolués. On peut retrouver au centre de ces éléments de nombreuses spores ou des filaments mycéliens. Les nodules sous-cutanés restent en général limités, les lésions péritonéales sont beaucoup plus extensives. Ces lésions ont pu produire chez un cobaye une véritable tumeur propagée à l'intestin et ayant provoqué une obstruction intestinale mortelle. Les lésions consécutives à l'inoculation pleurale ou pulmonaire sont limitées et d'évolution rapide et grave chez le cobaye.

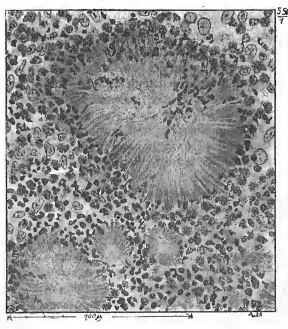
On peut provoquer chez le lapin, par l'injection intraveineuse de doses massives de spores d'*Aspergillus fumigatus*, une septicémie rapidement mortelle. Pour donner aux lésions un temps plus long de développement et leur permettre de devenir plus caractéristiques, il est bon de faire par la voie intraveineuse des inoculations moins massives et répétées. Nous inoculons le plus souvent tous les quatre jours dans la veine de l'oreille une émulsion de spores obtenue en enlevant au fil de platine les spores de deux cultures d'une huitaine de jours sur gélose de Sabouraud. L'état général est assez touché et on peut voir apparaître tardivement une paralysie du train postérieur. L'évolution dure plusieurs semaines et on peut sacrifier l'animal au bout de deux mois. On trouve au niveau du rein des nodules blanc jaunâtre plus ou moins développés formés par une infiltration leucocytaire très abondante autour des spores et des filaments mycéliens. Les éléments nodulaires sont encadrés

(1) MACAIGNE et NICAUD, Aspergillose pulmonaire cliniquement primitive. Recherches expérimentales (*Bull. et mém. de la Soc. des hôp.*, 8 juillet 1927).

de tissu conjonctif plus ou moins évolué suivant la durée de la maladie et l'importance des réactions de défense. Des lésions analogues peuvent exister dans le foie et le poumon : elles sont plus rares et toujours moins évoluées.

Les formes actinomycosiques de l' « Aspergillus fumigatus ». — Nous avons pu retrouver dans le rein et le poumon du lapin les formes de résistance de l'*Aspergillus fumigatus* à aspect de corps radiés ou rayonnants. Ce sont les *formes pseudo-actinomycosiques*, toujours encadrées de couches serrées de cellules embryonnaires.

La technique des injections intraveineuses peu massives est nécessaire pour les obtenir. Ces formes ont été observées pour la première fois par Lichtheim et ensuite par Laulanié, Ribbert et Rénon. Le nom de corps radiés ou rayonnants leur avait



Formes actinomycosiques de l'Aspergillus fumigatus. Formes obtenues après inoculations discrètes et répétées intraveineuses ayant permis une lente évolution des lésions. Ces éléments, inclus dans le parenchyme rénal du lapin, sont encadrés d'une importante réaction inflammatoire (fig. 3).

été donné par Ribbert (1). Ces formes de résistance sont à rapprocher des formes analogues décrites par Metchnikoff et Coppen Jones, Babès et Levaditi pour le bacille de Koch (2). Les zones où on retrouve cette forme du parasite ont souvent un aspect réniforme, les éléments du parasite pénétrant par le hile, puis s'élargissant et s'étalant en forme d'éventail. « Il y a une ressemblance frappante entre cet aspect et celui de l'actinomycose » (Rubert Boyce). D'autres petits nodules peuvent avoir une forme radiée ou l'aspect d'une grosse mûre que Lichtheim avait déjà rapproché de celui de l'actinomycose.

Rénon avait pensé que pour réaliser ces formes actinomycosiques une vitalité moins grande du parasite et une plus grande résistance de l'organisme étaient nécessaires.

Formes secondaires de l'aspergillose pulmonaire. — Ces formes sont certainement les plus fréquentes. On a observé la greffe de l'aspergillus sur des noyaux cancéreux pulmonaires secondaires (obs. Hasse) (3), sur une dilatation des bronches [obs. Rubert Boyce (4), Max Podack (5)], sur un infarctus pulmonaire [obs. Lichtheim (6), Friedreich (7)], sur des lésions broncho-pneumoniques (Virchow) (8).

La grande majorité des cas d'aspergillose secondaire est représentée par l'association de l'aspergillose et de la tuberculose pulmonaire. Les observations de Potain et Rénon (9), Gaucher et Sergent (10), Dusch et Pagenstecher (11), Wheaton (12), du mémoire de Rénon rentrent dans ce groupe. Un certain nombre de cas d'aspergillose pure au début de leur évolution sont ensuite reconnus pour des formes associées à la tuberculose. L'aspergillus est découvert le premier à cause de sa végé-

(1) LAULANIÉ, Sur quelques affections parasitaires du poumon et leurs rapports avec la tuberculose (*Arch. de physiologie*, 1884, p. 516). — RIBBERT, Der Untergang pathogener Schimmelpilze in Körper. Bonn, 1887, n° 23. — RÉNON, Recherches cliniques et expérimentales sur la pseudo-tuberculose aspergillaire. Thèse 1893, Steinheil éditeur.

(2) METCHNIKOFF, Les idées nouvelles sur la structure, le développement et la reproduction des bactéries (*Revue générale des sciences*, 1891, p. 214). — COPPEN JONES, Ueber die Morphologie und systematische Stellung des Tuberkelpilzes und über die Kolbenbildung bei aktinomycose und Tuberculose (*Centralblatt fur Bacteriologie*, Bd. XVI, 1895). — BABES et LEVADITI, Sur la forme actinomycosique du bacille de la tuberculose (*Arch. de méd. expér.*, 1897, t. IX).

(3) HASSE et WELCKER, *in* KUCHENMEISTER, Die in und an dem Körper des lebenden Menschen vokommenden Parasiten. Leipzig, 1885.

(4) RUBERT BOYCE, *loco citato*.

(5) MAX PODACK, Zur Kenntniss des Aspergillus mykosen in menschlichen Respirationsapparat (*Virchow's Archiv*, 1895, t. CXXXIX, p. 260).

(6) LICHTHEIM, Ueber pathogene Schimmelpilze. Die Aspergillusmykosen (*Berliner klin. Wochenschr.*, 1882, p. 129-147).

(7) FRIEDREICH, Fall von Pneumomycosis aspergillina (*Virchow's Archiv*, t. X, 1856, p. 510).

(8) VIRCHOW, Beiträge zur Lehre von den beim menschen vorkommenden pzanzlichen Parasiten (*Arch. f. pathol. Anat.*, vol. IX, p. 557, 1856).

(9) POTAIN, Un cas de tuberculose aspergillaire (*Union méd.*, 1891, p. 449). — RÉNON, *loco citato*.

(10) GAUCHER et SERGENT, Un cas de pseudo-tuberculose aspergillaire simple chez un gaveur de pigeons (*Soc. méd des hôp.*, 6 juillet 1894).

(11) DUSCH et PAGENSTECHER, Fall von pneumomycosis aspergillus pulmonum hominum (*Virchow's Archiv*, t. XI, 1857, p. 561).

(12) WHEATON, Case primarily of tubercule in wich a fungus aspergillus grew in the bronches and lung (*Transact. of the pathol. Society of London*, 1890, t. XLI).

tation rapide à la surface de la muqueuse bronchique. Le bacille de Koch s'extériorise plus tardivement, après avoir créé des lésions communiquant plus tardivement avec le réseau bronchique. Dans une observation personnelle, Macaigne et Nicaud n'ont pu retrouver le bacille de Koch chez un aspergillaire qu'après une année d'observation; on aurait pu penser à une aspergillose pure, il s'agissait cependant d'une forme tuberculo-mycosique. Des examens de crachats directs, des examens après homogénéisation et enrichissement à l'étuve très nombreux ont été faits dans notre seconde observation. Nous avons également recherché le bacille de Koch dans le contenu gastrique recueilli le matin à jeun. Trois inoculations au cobaye sont restées absolument négatives. *Il faut, pour affirmer une aspergillose pulmonaire pure, des preuves répétées et indiscutables de l'absence du bacille de Koch et une longue observation.*

Les réactions humorales dans l'aspergillose. — Nous avons recherché si les réactions humorales pouvaient permettre le diagnostic de l'aspergillose (1).

Nous avons d'abord ensemencé dans le sérum d'une malade aspergillaire la culture de son propre parasite, et celui-ci a proliféré en quelques jours dans ce milieu avec son tapis velouté caractéristique et avec la même vitalité que le même aspergillus ensemencé sur liquide de Raulin ou sur le sérum d'un sujet normal témoin. Le feutrage mycélien, les formes fructifères étaient aussi abondants et aussi vivaces dans les trois milieux et on ne peut observer ni action bactéricide du milieu sérique sur l'aspergillus, ni de phénomène d'agglutination. On ne peut donc utiliser ni l'*action bactéricide*, ni le *sérodiagnostic macroscopique.*

Nous avons ensuite préparé une émulsion dans le sérum physiologique d'une culture d'*Aspergillus fumigatus* à divers âges de son développement sur liquide de Raulin ou sur pomme de terre. L'émulsion contient un mélange de filaments et de spores et celles-ci sont d'autant plus abondantes que la culture est plus âgée. On prélève au fil de platine la partie superficielle du tapis velouté à la surface du liquide de Raulin ; sur pomme de terre, on peut balayer le parasite sous un léger courant de sérum physiologique.

Avec des cultures assez avancées, l'émulsion de spores est presque pure ; avec les cultures jeunes, les filaments sont plus abondants et on peut les briser par le broyage. On peut aussi, pour expérimenter sur des spores isolées, filtrer la culture sur un papier buvard préalablement mouillé (suivant la technique de Widal et Abrami) qui laisse passer les spores en retenant les filaments mycéliens. Avec des dilutions de X, XX, XXX, L gouttes d'émulsion pour une goutte de sérum de notre malade, nous n'avons observé aucune agglutination démonstrative. Le résultat est également négatif après traitement des spores par l'alcool-éther pour dissoudre la cuticule graisseuse isolante qui paraît les sertir. L'aspergillose pulmonaire *ne provoque pas le développement d'agglutinines.*

La *réaction de fixation* a été tentée dans le laboratoire de M. Legroux à l'Institut Pasteur et a donné un résultat négatif.

Nous avons ensuite expérimenté les antigènes aspergillaires sur les sujets porteurs d'aspergillose pulmonaire pure ou associée (2). Ces antigènes ont été préparés dans le laboratoire de M. Legroux de l'Institut Pasteur et sous sa direction, en partant de la souche isolée de l'expectoration de l'une de nos malades. La technique de la préparation de ces antigènes a été publiée à la Société de biologie (3).

Nous avons expérimenté successivement trois antigènes, soit en cuti-réactions, soit en intradermo-réactions. Nous nous sommes arrêtés après quelques tâtonnements à l'intradermo-réaction, plus démonstrative, et nous avons utilisé parmi nos antigènes celui qui après expérience nous a donné les résultats les plus nets en cuti-réactions et en intradermo-réactions (antigène III).

Nous avons choisi pour l'expérimentation quatre sujets : un sujet normal ; un tuberculeux évolutif à lésion localisée en pleine poussée congestive, une tuberculeuse ancienne à lésions fibro-caséeuses diffuses, une aspergillaire pure. Le sujet normal et le tuberculeux à lésion congestive localisée ne nous ont donné que des résultats négatifs et peuvent être considérés comme témoins.

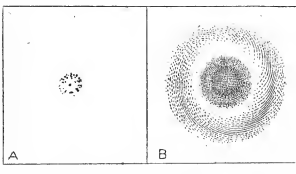
Chez les deux derniers sujets, nous avons obtenu une réaction discrète chez la malade tuberculeuse fibro-caséeuse, plus intense chez l'aspergillaire pure. Cette réaction est caractérisée par une auréole congestive très intense d'aspect urticarien développée en quelques heures autour de la piqûre, avec prurit très vif et sensation de brûlure suivie, au bout d'un ou deux jours, d'une réaction nodulaire très limitée, assez indurée.

(1) Macaigne et Nicaud, Recherches sur la sporo-agglutination dans l'aspergillose pulmonaire (*C. R. de la Soc. de biologie*, 12 février 1927).

(2) Macaigne et Nicaud, Recherches sur les réactions antigéniques dans l'aspergillose. Intradermo-réaction, réaction antigénique focale (*C. R. de la Soc. de biologie*, 12 février 1927).

(3) Macaigne et Nicaud, Recherches sur les réactions antigéniques dans l'aspergillose. Intradermo-réaction et réaction antigénique focale (*C. R. de la Soc. de biologie*, le 19 février 1927, t. XCVI, p. 444 et 446).

durant au moins une quinzaine de jours (1). Ces phénomènes réactionnels se résolvent lentement et laissent une rétraction de la peau plus ou moins pigmentée. Le caractère positif de l'intradermo-réaction chez notre malade tuberculeuse nous a fait penser à une association tuberculo-mycosique qu'un examen plus minutieux permit en effet de découvrir. L'examen direct montra, mêlés aux



Intradermo-réactions avec les antigènes aspergillaires : A, chez un sujet pleurétique ; B, chez une malade aspergillaire pure (fig. 4).

bacilles de Koch, des filaments aspergillaires, et les cultures ont permis d'identifier l'*Aspergillus fumigatus*. Cette association aspergillo-bacillaire a pu être soupçonnée par le caractère positif de l'intradermo-réaction (2).

En répétant chez notre malade aspergillaire pure les intradermo-réactions dans un but thérapeutique vaccinal, nous avons pu observer, au cours de ces essais, non seulement la réaction locale au point d'injection antigénique, mais encore une réaction focale sur le foyer aspergillaire situé à la partie moyenne du poumon droit, réaction caractérisée par une élévation de la température, une douleur locale sous-scapulaire, des signes congestifs au niveau du foyer, une expectoration plus abondante avec très légère hémoptysie. Les mêmes phénomènes ont été observés à une seconde injection intradermique malgré la diminution notable de la dose antigénique. La sensibilisation paraît augmenter quand on répète les injections antigéniques. Ces expériences montrent la sensibilisation aux antigènes aspergillaires des sujets porteurs d'aspergillose pulmonaire pure ou associée à la tuberculose. L'action des antigènes sur les foyers aspergillaires rappelle l'action de la tuberculine sur les foyers tuberculeux. Il peut être possible, par la recherche de ces réactions, de déceler des associations aspergillo-tuberculeuses. En utilisant, plus simplement, le liquide de Raulin sur lequel l'*Aspergillus fumigatus* s'était développé pendant quarante-huit heures à 33°, après filtration sur bougie Chamberland, nous n'avons pas obtenu de réaction antitoxique démonstrative.

Les lésions aspergillaires (3). — Les *lésions macroscopiques* évidentes sont caractérisées par une sclérose intense pleuro-pulmonaire associée à des dilatations bronchiques peu volumineuses et particulièrement confluentes au voisinage des principaux foyers aspergillaires. La thrombose vasculaire est toujours importante et peut être très étendue (cette thrombose occupait toute l'artère pulmonaire gauche depuis les branches les plus petites jusqu'à la branche gauche de bifurcation du tronc de l'artère pulmonaire dans l'observation Macaigne et Nicaud).

Au point de vue histologique, les lésions parenchymateuses des zones parasitées ont une diversité extrême. La rupture des parois alvéolaires, l'emphysème, l'alvéolite hémorragique ou diapédétique sont souvent encadrés par des lésions broncho-pneumoniques à tendance nécrotique puis par des bandes de sclérose.

Les lésions artérielles, toujours très importantes, sont les lésions typiques de l'athérome dans les troncs artériels gros et moyens et à tous ses degrés. Le début des lésions se fait dans la zone mycosique pour s'étendre vers le tronc de l'artère pulmonaire, et on peut suivre ainsi toutes les étapes de l'obstruction vasculaire. Nous avons pu retrouver les filaments aspergillaires dans les parois artérielles. Ils peuvent infiltrer toute la paroi, ramper sur l'adventice, s'immiscer entre les fibres musculaires, traverser l'endartère et coloniser jusque dans le caillot. Ces formes mycéliennes à la périphérie des vaisseaux, dans leur paroi et leur lumière expliquent les lésions athéromateuses et thrombosantes (4).

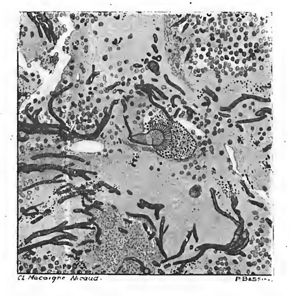
(1) MACAIGNE et NICAUD, Les réactions humorales dans l'aspergillose pulmonaire. Recherches sur la sporo-agglutination, sur la réaction de fixation et sur les réactions antigéniques aspergillaires. Intradermo-réaction et réaction antigéniques focale (*Bull. et mém. de la Soc. méd. des hôp.*, 8 juillet 1927, t. II, n° 24).

(2) P. NICAUD, Les réactions humorales dans l'aspergillose *Presse médicale*, n° 98, 7 décembre 1927).

(3) Voy. pour la description des lésions aspergillaires : MACAIGNE et NICAUD, Aspergillose primitive du poumon avec artérite pulmonaire oblitérante (*Bull. et mém. Soc. méd. des hôp.*, 5 février 1926, 2 figures). — MACAIGNE et NICAUD, L'aspergillose pulmonaire primitive (*Presse médicale*, 31 mars 1926, 2 figures). — P. NICAUD, Les mycoses pulmonaires (*Presse médicale*, 4 décembre 1926, 7 figures). — MACAIGNE et NICAUD, Les lésions de l'aspergillose pulmonaire humaine (*Société anatomique*, 3 mars 1927). — P. NICAUD, L'aspergillose pulmonaire (*Archives médico-chirurgicales de l'appareil respiratoire*, 1927, n° 3, 11 figures, 5 clichés en couleurs). — P. NICAUD Les mycoses pulmonaires (*Presse thermale et climatique*, 1er décembre 1927, 11 figures). — P. NICAUD. L'aspergillose pulmonaire (in-8, Doin éditeur, 1928, 11 figures, 5 clichés en couleurs).

(4) Voy. P. NICAUD, L'aspergillose pulmonaire [*Archives médico-chirurgicales de l'appareil respiratoire*, 1927, n° 3, figures 5 et 6 (artère envahie par le parasite)].

Pour la recherche du parasite, une bonne coloration est nécessaire. Les meilleures préparations ont été obtenues avec la triple coloration de P. Masson.



Lésions de l'aspergillose pulmonaire humaine. Filaments mycéliens dans le parenchyme. Alvéolite diapédétique avec placards de nécrose. Au centre, une cavité bronchique où vient s'épanouir en tête fructifère un filament mycélien. La tête est dépouillée d'une partie de ses spores tombées dans la cavité, mêlées aux éléments inflammatoires (fig. 5).

On peut ainsi retrouver des formes mycéliennes et des têtes fructifères. Les formes mycéliennes isolées ou réunies en amas sont répandues dans tout le parenchyme. Elles sont plus fréquentes à la limite des cavités alvéolaires qu'elles enserrent d'un véritable feutrage mycélien en envoyant de nombreuses touffes dans la cavité alvéolaire. Ces filaments traduisent une activité très remarquable et un pouvoir de dissémination très intense.

Les formes de reproduction reproduisent ici les images que nous avons déjà décrites et sont très typiques. Ces rameaux siègent au centre de petites cavités que Saxer pensait être constituées par un processus ulcératif dû à l'action nécrosante du parasite (1). La nature bronchique de ces cavités paraît plus vraisemblable par leur juxtaposition aux artérioles et à cause de leur contour festonné (Macaigne et Nicaud). Dans certaines de nos coupes, on voit le filament s'infléchir pour aborder la cavité et finir par s'y épanouir. Il s'agit souvent de bronches dilatées et très altérées (2).

Les formes actinomycosiques du parasite ont été vues dans l'aspergillose pulmonaire humaine par Rubert Boyce (3) et par Kohn (4). Nous n'avons pas pu les retrouver dans les lésions humaines que nous avons étudiées, mais on peut en obtenir des formes très typiques dans les lésions expérimentales.

Nous n'avons pas trouvé de lésions nodulaires tuberculiformes. Ces lésions sont la règle dans l'aspergillose expérimentale. Bouchard chez le perroquet (5), Hayem chez le canard (6), Dieulafoy, Chantemesse et Widal (7) chez le pigeon, Ribbert, Rénon (8 et 9) chez le lapin, les avaient décrites ; Macaigne et Nicaud (10) ont pu les retrouver chez le cobaye et le lapin.

Essais thérapeutiques. — Il est très difficile, dans une maladie à longues éclipses comme l'aspergillose pulmonaire, de juger de la valeur d'une méthode thérapeutique. Les très longues périodes où la maladie peut rester silencieuse rendent très difficile l'appréciation d'un traitement.

Nous avons institué le traitement classique ioduré ou à base de produits spécialisés très riches en iode. Ces traitements n'ont pas supprimé les filaments dans l'expectoration et sont capables de provoquer des poussées congestives assez durables. Nous avions pensé que l'injection intratrachéale de lipiodol pour l'examen radiographique, en dehors de son intérêt d'exploration, pourrait constituer un traitement local plus efficace. Malgré de longs mois d'observation, notre malade conserve des filaments plus ou moins abondants suivant les examens.

Le traitement par l'argent colloïdal, déjà tenté par Monier-Vinard, ne nous a pas donné de résultats plus favorables par la voie cutanée, digestive ou intraveineuse.

Les essais de vaccination par les antigènes aspergillaires peuvent provoquer des réactions focales difficiles à éviter, sans donner de résultats plus positifs.

(1) SAXER, Pneumomycosis aspergillina. Iéna, 1900.

(2) Voy. P. NICAUD, L'aspergillose pulmonaire [*Archives médico-chirurgicales de l'appareil respiratoire*, figures 2, 3 et 4.

(3) RUBERT BOYCE, Remarques sur un cas de pneumomycose aspergillaire (*The Journal of pathol. and bacteriology*, Londres, octobre 1892, p. 165).

(4) KOHN, Ein Fall von Pneumomycosis aspergillina (*Deutsche med. Wochenschr.*, 1893, n° 50, p. 1332).

(5) BOUCHARD, *Soc. de biologie*, 1873, p. 295.

(6) HAYEM, Pneumomycose du canard (*Soc. de biol.*, 1873).

(7) DIEULAFOY, CHANTEMESSE et WIDAL, Une pseudo-tuberculose mycosique (*Congrès de Berlin*, 1890, et *Gazette des hôp.*, 1890, p. 821).

(8) RIBBERT, Der Untergang pathogener Schimmelpilze im Körper. Berne, 1889, p. 23. *Loco citato.*

(9) RÉNON, Recherches cliniques et expérimentales sur la pseudo-tuberculose aspergillaire. Thèse Paris, 1893. — Étude sur l'aspergillose, Masson, 1897. — Communications à la *Soc. de biol.* de février 1895 à juillet 1896.

(10) MACAIGNE et NICAUD, Aspergillose pulmonaire cliniquement primitive. Recherches expérimentales (*Bull. mém. de la Soc. méd. des hôp.*, 8 juillet 1927, t. LI, n° 24. *Loco citato*).

TRAITEMENT DES BRONCHO-PNEUMONIES DU NOURRISSON

PAR

P. LEREBOULLET et Fr. SAINT GIRONS

Les considérations étiologiques que nous avons indiquées récemment à propos des bronchites s'appliquent intégralement aux broncho-pneumonies du premier âge et rendent compte de leur fréquence et de leur gravité (1).

Elles ont une *cause microbienne* des plus variées : pneumocoque (le plus fréquent), streptocoque et moins souvent entérocoque, pneumobacille, colibacille (incriminé parfois dans les bronchopneumonies qui succèdent aux infections intestinales), staphylocoque (invoqué surtout dans celles qui se manifestent après les pyodermites) ; le rôle de ces derniers agents n'est d'ailleurs pas nettement prouvé. Enfin récemment on a insisté sur l'importance du bacille diphtérique dans la genèse et la gravité des broncho-pneumonies du premier âge. S'il est certain que, plus fréquemment qu'on ne pensait, l'invasion clandestine des narines par le bacille diphtérique est réalisée, et si l'intoxication diphtérique qui en résulte peut rendre le terrain plus vulnérable à l'égard de l'infection broncho-pulmonaire, il est actuellement difficile de se rallier à toutes les conclusions qu'on avait primitivement tirées, avec M. Duchon, de la présence de ces bacilles diphtériques dans le nez.

Ces bactéries, pneumocoque et streptocoque surtout, agissent par *contagion directe* dans nombre des cas; souvent aussi ce sont de véritables *microbes de sortie*, latents dans l'organisme et n'intervenant, n'y provoquant de désordres qu'à la faveur de l'*atteinte préalable* par une maladie débilitante, qu'il s'agisse de coqueluche, de grippe, de rougeole, de diphtérie, voire même de tuberculose. Peut-être l'hérédo-syphilis, en provoquant la débilité du nourrisson, intervient-elle également. Il faut tenir compte aussi des maladies qui intoxiquent profondément l'organisme, comme les diarrhées cholériformes, comme les états d'athrepsie et d'hypothrepsie grave dans lesquels la broncho-pneumonie est souvent la fin naturelle du nourrisson.

Enfin, il faut chez les nourrissons se rappeler le rôle capital des *surinfections hospitalières* ou autres, l'influence néfaste de l'*encombrement* qui rend si difficile l'élevage en commun des nourrissons. Il est classique, à cet égard, d'observer, lors de rougeole et de grippe, l'aggravation progressive des manifestations respiratoires bénignes dans les premières semaines, elles deviennent de plus en plus sévères à mesure que l'épidémie se poursuit. Les nourrissons encombrant les salles, soignés dans des lits trop rapprochés, sans isolement effectif, les cas graves s'observent alors par rafales; la broncho-pneumonie secondaire est la cause de véritables hécatombes qu'un isolement individuel sévère pourrait permettre en partie d'éviter.

Symptômes. — Le début des broncho-pneumonies du nourrisson peut être *progressif*, succédant à une phase de bronchite ; outre la toux et la dyspnée plus marquée, l'apparition et la persistance d'une fièvre plus ou moins élevée doit attirer l'attention du médecin. D'autres fois, le début est *brusque*, avec élévation thermique intense d'emblée et très vite polypnée, battement des ailes du nez, tirage sus ou sous-sternal, tendance à la cyanose. Il convient alors d'ausculter avec soin le nourrisson ; on trouve à l'habitude des signes de bronchite diffuse et, en un ou plusieurs points du parenchyme pulmonaire, un foyer de râles muqueux confluents, à bulles moyennes et fines, qui, secondairement, s'accompagne d'un souffle et correspond à une zone de matité, en général absente au début.

L'évolution est alors très variable suivant l'âge du petit malade, les circonstances étiologiques, les conditions hygiéniques et le traitement institué. S'il s'agit d'un nourrisson d'un ou deux mois, soumis à l'allaitement artificiel, frappé au cours d'une épidémie grave et qui ne peut être isolé dans de bonnes conditions, le pronostic est fort sombre. L'allure peut être celle de la bronchite capillaire, du catarrhe suffocant à marche suraiguë entraînant une dyspnée extrême avec cyanose et mort rapide. Elle peut être plus lente et réaliser le tableau d'une broncho-pneumonie à foyers disséminés entraînant la mort par toxémie. La broncho-pneumonie peut se localiser et l'existence d'un foyer unique, même volumineux, est plutôt de bon augure. Elle peut durer, affecter une allure subaiguë, se modifier par l'adjonction d'autres manifestations (pleurésie purulente, otites, etc.), elles-mêmes de fâcheux pronostic, bref avoir les évolutions les plus variées; parfois encore, chez certains nourrissons cachectiques, elle est presque la tente et ne se révèle qu'à un examen attentif, expliquant le dépérissement progressif du nourrisson. Seul l'examen complet

(1) Cet article, comme le précédent Les bronchites du nourrisson, *Paris médical*, 12 novembre 1927), est le résumé de conférences cliniques et thérapeutiques élémentaires faites aux Enfants-Malades.

de l'enfant permet de juger de la gravité de son état et de fixer les indications thérapeutiques.

Traitement. — La thérapeutique à instituer découle de ce que nous venons de dire. La complexité des causes rend le plus souvent difficile une médication dite spécifique par vaccinothérapie ou sérothérapie. Assurer une bonne hygiène générale, employer une médication respiratoire qui stimule les bronches et facilite l'expectoration, soutenir le cœur, agir sur la fièvre si son élévation est un danger pour l'enfant, maintenir les forces et tenter de provoquer la guérison par tel ou tel des moyens biologiques modernes que nous avons à notre disposition, telles sont les directives du traitement à instituer.

1° Mettre le nourrisson dans des conditions hygiéniques favorables. — Isolement autant que possible individuel. Aération modérée en évitant une température sèche excessive (en hiver ne pas dépasser 20°). Faire bouillir de l'eau et des feuilles d'eucalyptus dans la pièce, ou mieux faire évaporer à proximité de la tête de l'enfant quelques gouttes d'essence d'eucalyptus, en répétant plusieurs fois par jour l'emploi de cette essence. Changer l'enfant de place, le redresser souvent et éviter, chez lui comme chez l'enfant plus grand et l'adulte, les conséquences souvent fâcheuses du décubitus.

2° Modifier l'état des voies respiratoires. — Cette indication peut être remplie par deux ordres de moyens : externes et internes.

a. La MÉDICATION EXTERNE est, dans la broncho-pneumonie, d'une extrême importance. On peut, comme dans les bronchites, prescrire des onctions à l'huile térébenthinée, mais mieux vaut avoir recours aux enveloppements humides et aux bains chauds.

L'*enveloppement humide* se fait avec une grande compresse ou une serviette imbibée d'eau à 30° et entourée d'une couverture de laine neuve non imperméable ; on peut le laisser plusieurs heures et le renouveler deux ou trois fois par jour.

Il s'associe facilement aux *bains chauds*, qui exercent une action complexe, où la révulsion et l'effet antithermique semblent moins importants que les effets sédatif et tonique et l'action sur la diurèse. Le bain est donné à 2 degrés au-dessous de la température du petit malade, un peu plus frais si la température est très élevée, et prolongé pendant cinq à dix minutes, sans dépasser cette limite. Mieux vaut le répéter que le donner trop long. On peut parfois employer les bains sinapisés, qui sont puissamment révulsifs, mais ne doivent être donnés que fort courts, vu la fragilité des téguments du nourrisson. L'enveloppement sinapisé est également un bon moyen révulsif, mais il faut le manier prudemment ; à plus forte raison faut-il se méfier parfois des cataplasmes sinapisés, qui si souvent ont occasionné des brûlures fâcheuses. Le bain de vin (un litre de vin par baignoire de bébé) a été parfois utilisé ; nous l'avons nous-même employé assez souvent, mais il est certainement moins efficace que le bain sinapisé.

b. La MÉDICATION INTERNE, comme celles des bronchites, est basée sur l'emploi de l'acétate d'ammoniaque et de l'ipéca sous forme de sirop Desessartz. Nous employons couramment la potion suivante :

Acétate d'ammoniaque	3 à 5 grammes.
Sirop d'éther	ãã 30 —
Eau de fleurs d'oranger	
Eau distillée q. s. pour 120 centimètres cubes.	

Deux à trois cuillerées à dessert par jour Nous l'alternons avec celle-ci :

Sirop de tolu	ãã 40 grammes.
Sirop Desessartz	
Sirop de capillaire	

Deux à trois cuillerées à café ou à dessert ; chez le nourrisson, mieux vaut ne pas recourir à l'émétine, même à faibles doses.

3° Agir contre la fièvre. — Cette action n'est utile que si la température par son élévation peut être préjudiciable à l'enfant. Le bain plus frais, à 36° ou 35°, est déjà un moyen puissant d'abaisser la température. On peut user de faibles doses d'*aristochine*, préparation de quinine facilement acceptée par l'enfant ($0^{gr},10$ à $0^{gr},15$ deux fois par jour), ou encore des classiques suppositoires de chlorhydrosulfate de quinine (à $0^{gr},15$). Exceptionnellement, on aura recours à l'aspirine à doses faibles ($0^{gr},10$ à $0^{gr},15$) en se rappelant son action facilement dépressive sur la circulation et les sueurs excessives qui, trop volontiers, l'accompagnent. La cryogénine et le pyramidon nous semblent à rejeter chez le nourrisson.

4° Soutenir les forces et tonifier le cœur. — Les *injections d'huile camphrée*, bien supportée par les nourrissons, sont fort utiles, qu'on les additionne ou non d'une petite quantité d'éther (un cinquième au plus). On peut utilement y joindre l'*adrénaline* à la dose de cinq gouttes deux à trois fois par jour, de préférence sur un petit morceau de sucre ou dans une minime quantité d'eau sucrée. La *digitaline* à la dose d'*une ou deux gouttes pro die* a été conseillée dans quelques cas où l'adynamie cardiaque est particulièrement marquée. La *solubaïne* à 1 p. 1 000 peut également être employée (quatre à six gouttes

par jour). Nous recourons volontiers aussi, dans certains cas graves, aux injections de *strychnine* (un demi-milligramme), de *caféine* (sans dépasser 2 à 5 centigrammes, en raison de son effet excitant parfois marqué), d'*extrait surrénal*.

5° **Lutter contre l'infection causale.** — Pour la combattre, on peut user de deux ordres de moyens : indirects et non spécifiques ; directs et spécifiques.

a. MOYENS INDIRECTS. — Le collargol est souvent employé ; en *frictions* (avec pommade officinale à 1 p. 15), il est facile à employer, inoffensif, mais assez peu actif ; nous l'utilisons toutefois volontiers, ne serait-ce qu'à titre de psychothérapie familiale ; en *injections* sous forme d'*électrargol*, il est fréquemment recommandé, de même que les autres métaux colloïdaux, mais ne nous a jamais paru d'une efficacité démontrée chez le nourrisson; nous nous sommes bien trouvés de recourir à l'action tonique et leucogène des nucléinates surtout sous forme de nucléinate de lithium (physiosthénine), en faisant trois à quatre jours de suite une injection intramusculaire de 10 centimètres cubes, nous avons observé souvent une chute thermique et une évolution favorable.

L'emploi de l'oxygène a été très vivement recommandé ces dernières années. Sous forme d'*inhalations* très souvent répétées [selon les conseils de Weill (de Lyon) et de Delcourt], ou sous forme d'injections sous-cutanées à l'aide d'un des appareils en usage et d'un maniement très aisé, l'oxygène semble capable de rendre des services, mais ce n'est qu'une médication adjuvante.

b. MOYENS SPÉCIFIQUES. — Les *sérums* sont de faible ressource. Le *sérum antipneumococcique* a quelquefois ses indications, et nous l'avons vu, dans quelques cas de broncho-pneumonies pseudolobaires bien localisées, aider à la guérison, mais ses indications sont limitées. Il en est de même du sérum antistreptococcique. Le *sérum antidiphtérique*, conseillé récemment à titre préventif, est, à notre sens, lui aussi, rarement actif dans de tels cas ; il est toutefois logique de l'employer chez les porteurs de germes diphtériques, chez lesquels il semble devoir être un utile adjuvant ; mais il ne faut pas oublier que, si les réactions sériques sont exceptionnelles chez les nourrissons au-dessous de six mois, elles se voient parfois chez le nourrisson plus âgé et peuvent s'accompagner de réaction locale au niveau du poumon pris ; celle-ci ramène les accidents broncho-pulmonaires au moment où on croyait la maladie enrayée ; nous avons été plusieurs fois témoins de faits semblables qui nous rendent réservés dans l'emploi, à doses notables, de la sérothérapie, antidiphtérique ou autre, chez le nourrisson broncho-pneumonique.

Les *vaccins* à pneumocoque, streptocoque, bacille diphtérique, etc., uni ou plurimicrobiens, en suspension ou en lysat, sont actuellement très employés. On peut rechercher avec eux une action de choc favorable ; à cet égard, le propidon rend service dans certains cas graves, mais à faible dose (un quart ou un cinquième de centimètre cube) et en répétant l'injection deux à trois fois seulement à un ou deux jours d'intervalle. D'autres vaccins polyvalents ont vraisemblablement une action de choc analogue, quoique moins violente. Le plus souvent on recherche plutôt une action vaccinothérapique vraie, plus rapide et plus parfaite que ne la réalisent les bactéries qui ont colonisé le poumon. Elle est progressive et nous semble devoir s'adresser plutôt aux formes subaiguës et prolongées. Nous doutons de son action au début de la maladie, car alors, le nourrisson épuisé est bien peu capable de réagir à l'injection vaccinale. Nous avions jusqu'à ces derniers mois l'habitude de commencer la vaccinothérapie seulement *après* les injections de *physiosthénine*, et nous en avons obtenu de bons résultats dans certaines broncho-pneumonies traînantes La place de la vaccinothérapie nous paraissait, chez le nourrisson, assez limitée. Depuis des discussions récentes, la vaccinothérapie a conquis une faveur assez marquée. Des faits rapportés par divers observateurs (notamment MM. Dufourt, Grenet, Duchon), semblent établir que, même chez le nourrisson, la vaccinothérapie, judicieusement employée, peut aider à la guérison. Encore ne doit-on pas augmenter les doses de vaccin et en répéter les injections, en raison même de la gravité de la maladie ; une prudence très grande doit toujours être observée.

Quel que soit le mode d'action des vaccins, nous croyons donc actuellement que tout en observant les règles que nous avons rappelées et en les employant surtout dans les formes subaiguës et prolongées, on peut et on doit les faire entrer dans le traitement habituel des broncho-pneumonies du nourrisson. Mais il va de soi qu'il ne faut pas négliger les autres moyens thérapeutiques qui ont fait leurs preuves et nous ont bien souvent, à eux seuls, aidés à guérir des petits broncho-pneumoniques.

Le Gérant : J.-B. BAILLIÈRE 5760-28. — CORBEIL. IMPRIMERIE CRÉTÉ.

LE CANALICULE SÉMINIPARE DE L'HOMME

PAR

A. BRANCA

L'histoire du testicule se réduit à celle de l'un de ces tractus qui commencent par une extrémité libre et se terminent en s'abouchant dans le *rete*.

Ces tractus épithéliaux sont des cordons pleins, puis des canalicules creux. L'âge fait varier leur forme, leur longueur et leur calibre. Ils sont largement anastomosés au début de leur évolution ; plus tard, ils sont indépendants les uns des autres. Ils sont plongés, à l'origine, dans un mésenchyme d'aspect banal ; assez tôt, ce mésenchyme, exclusivement cellulaire, se modifie plus ou moins profondément. Au contact du cordon épithélial, il s'ordonne progressivement ; il édifie des feuillets collagènes orientés concentriquement, et cette gaine lamelleuse s'intrique dans un réseau élastique dont les travées sont grêles et les mailles très larges : elle constitue la paroi propre du canalicule. Dans l'intervalle des canalicules, la transformation du mésenchyme originel est moins profonde. Certains de ses éléments se transforment en grosses cellules polyédriques, isolées ou groupées en îlots, d'aspect épithélial (glande interstitielle) ; d'autres se contentent de former une trame de soutien. Bien qu'on en ait dit, c'est seulement dans l'épaisseur de ce tissu intercanaliculaire que se ramifient les vaisseaux qui doivent assurer la nutrition du testicule.

Les canalicules testiculaires sont formés, chez l'adulte, d'une paroi propre lamelleuse ; sur cette paroi s'implante un épithélium stratifié des plus complexes. A côté d'éléments de soutien, destinés à jouer un rôle glandulaire (*éléments sertoliens*), s'intercalent des cellules sexuelles, appelées à édifier le spermatozoïde (*lignée séminale*). L'épithélium de revêtement circonscrit une lumière qu'obstruent parfois des spermatozoïdes et des cellules en dégénérescence. Paroi propre, éléments sertoliens, cellules sexuelles doivent être successivement examinés dans leur évolution normale et dans leurs anomalies.

I. — La paroi propre.

Le tissu conjonctif de la paroi propre est de type lamelleux. Trois, quatre ou cinq membranes collagènes, disposées concentriquement, le constituent ; ces membranes sont exactement appliquées les unes contre les autres ; des ponts anastomotiques, obliquement dirigés, s'étendent de loin en loin, entre deux lamelles successives. La lamelle interne donne insertion à l'épithélium séminal ; la lamelle superficielle se dissocie parfois, et se continue alors avec le tissu conjonctif intralobulaire, ou avec la gaine d'un canalicule voisin. Dans chaque lamelle, les fibrilles conjonctives s'orientent parallèlement, et, dans deux lamelles successives, ces fibrilles sont perpendiculaires entre elles. Le réseau élastique qu'elles possèdent est caractérisé par ses larges mailles et ses fines travées. Enfin, entre deux membranes successives, s'interpose un revêtement de cellules fixes, endothéliformes. Ces cellules polygonales sont aplaties, comprimées qu'elles sont par les lamelles de substance collagène ; un noyau discoïde les individualise ; ce noyau est arrondi, incurvé en U, contourné en anneau ; comme le cytoplasme, il porte souvent des crêtes d'empreintes et l'orientation de ces crêtes est commandée par la direction des fibres conjonctives adjacentes. Ce noyau est pourvu d'un nucléole très petit, généralement unique ; il est clair parce qu'il est pauvre en chromatine, et cette chromatine pulvérulente est éparse dans le champ nucléaire ; elle se répartit parfois sur les travées d'un réticulum à fines trabécules.

La paroi propre est le siège de transformations variées.

La lamelle la plus interne présente souvent des réactions spéciales ; l'éosine la teint en jaune-citron tandis que les autres lamelles se colorent en un rose plus ou moins vif : c'est là l'amorce d'une dégénérescence hyaline qui se propage de dedans en dehors ; les lamelles s'épaississent et se fusionnent les unes aux autres ; les noyaux disparaissent progressivement ; la paroi propre s'hypertrophie et se plisse irrégulièrement ; le canalicule s'aplatit, sa lumière se rétrécit. Quand l'épithélium testiculaire dégénéré a disparu, la lumière devient virtuelle et la coupe du canalicule est représentée par un îlot hyalin, à contours plus ou moins découpés.

D'autres fois, les fibrilles collagènes perdent leur orientation et leur groupement en lamelles. Elles se tassent en faisceaux onduleux, capricieusement contournés, et de direction quelconque ; les faisceaux profonds sont étalés et leurs fines fibrilles sont largement espacées ; dans les faisceaux superficiels, les fibrilles sont tassées étroitement les unes contre les autres. Puis cette disposition assez régulière s'efface. La paroi s'accroît très irrégulièrement ; aussi la coupe transversale d'un même canalicule montre-t-elle des segments où cette paroi est trois ou quatre fois plus épaisse qu'en certains autres. La lumière du canalicule s'aplatit, se rétrécit et disparaît. Réduite à des fibres onduleuses, ici tassées, là largement étalées, la paroi propre prend un aspect moiré ; elle a perdu ses noyaux. Un cordon fibreux plein, noyé dans un tissu conjonctif beaucoup plus lâche, plus ou moins riche en noyaux, représente dès lors le canalicule disparu.

Cette disparition s'effectue à tout âge ; je l'ai notée sur un sujet de dix-huit ans ; elle est fréquente à partir de la quarantaine ; elle s'observe sur le testicule normal comme sur le testicule en ectopie. Sur le testicule ectopique d'un homme de quarante-cinq ans, les canalicules se montraient tous, sans en excepter un seul, à des stades différents de cette régression.

Les canalicules testiculaires se rapportent, chez l'adulte, à deux grands types. Les uns sont dépourvus de lignée séminale ; leur revêtement est unique-

ment représenté par des éléments sertoliens ; les autres comptent, à côté d'éléments sertoliens, des cellules sexuelles aux divers stades de la spermatogenèse. Mais au début, comme à la fin de leur évolution, ils sont dépourvus de ces spermatozoïdes qui caractérisent la période de fécondité du testicule.

II. — Éléments sertoliens.

Les canalicules aspermatogènes; le revêtement sertolien. — Les tractus sertoliens sont des cordons pleins et, plus souvent encore, des tubes creux. Leurs noyaux, globuleux ou ovoïdes, sont volumineux et clairs ; ils sont limités par une membrane dont le tracé est d'une parfaite netteté ; la chromatine y est rare et réduite à une fine poussière ; un nucléole complexe occupe un point variable du champ nucléaire. Unique et exceptionnellement double, l'appareil nucléolaire comprend un nucléole principal et des nucléoles accessoires de nombre (un à trois), de siège et de rapports variables.

Autant est fixe le noyau des éléments sertoliens, autant sont divers les aspects du cytoplasme, et ces aspects se rapportent à deux grands types.

Certains canalicules sont revêtus d'une nappe indivise de protoplasma ; dans cette nappe, dont l'épaisseur oscille dans de larges limites, sont épars des noyaux. La lame cytoplasmique est-elle mince? les noyaux sertoliens s'y répartissent sur un seul rang ; souvent ils s'aplatissent et s'espacent largement les uns des autres. Le protoplasma est-il épais? les noyaux se rapprochent souvent les uns des autres et toujours ils se stratifient sur plusieurs assises.

D'autres canalicules sont revêtus d'une assise de cellules prismatiques, plus ou moins régulièrement juxtaposées. Le pôle apical de ces cellules est généralement convexe ; leurs flancs sont souvent arrondis.

Entre les canalicules de type syncytial et les canalicules de type cellulaire, il existe, dans le testicule normal, comme dans le testicule ectopique, des formes de passage. Les cellules se fusionnent par leur pied, par leur tête, par leurs faces latérales ou par plusieurs de ces régions à la fois. Elles rappellent parfois un épithélium dont les espaces intercellulaires seraient très développés ; elles simulent des colonnes fusionnées par leur base ou par leur sommet ; elles ont l'aspect d'une nappe creusée de lacunes arrondies. Les cloisons interlacunaires sont parfois réduites à des filaments d'une extrême gracilité ; quant aux lacunes, elles répondent à des amas de gouttelettes graisseuses, dissoutes par les réactifs ; d'autres fois, elles marquent l'emplacement de cellules sexuelles dégénérées et desquamées, et les coupes en série montrent que ces cavités s'ouvrent parfois dans la lumière du canalicule séminipare.

La graisse est souvent abondante ; elle se localise au pied de la cellule ou s'étend à toute l'étendue du cytoplasme, quelle que soit la forme de la cellule. Elle se montre en gouttelettes isolées ; souvent elle se groupe en amas et ces amas arrondis sont si volumineux parfois que leur diamètre atteint l'épaisseur du revêtement canaliculaire.

Mais l'élément sertolien n'élabore pas seulement de la graisse ; il est souvent chargé de cristalloïdes.

Les grands cristalloïdes sertoliens atteignent 15 ou 18 μ ; droits ou recourbés en faux, ils sont parcourus par une arête claire ; ils siègent au voisinage de la paroi propre, au pourtour du noyau. Bien qu'on en ait dit, ils sont inconstants ; ils font souvent défaut sur les canalicules dont les spermatogonies sont munies de cristalloïdes de Lubarsch ; on les observe, en revanche, sur les canalicules absolument dépourvus de spermatogonies ; ils peuvent alors se grouper, à deux ou trois, au voisinage d'un même noyau sertolien. Ces constatations ont leur importance ; toutes viennent à l'encontre d'une théorie ancienne, reprise récemment avec des arguments nouveaux.

Si les noyaux des spermatogonies sont coulés parfois dans une nappe de protoplasma indivise, comme les noyaux sertoliens, c'est qu'ils appartienent à des éléments en voie de dégénérescence ; si le cytoplasme des spermatogonies et celui des cellules de Sertoli sont pourvus de cristalloïdes, c'est là une coïncidence fortuite. La cellule de Sertoli et la spermatogonie ne sont point des cellules filles l'une de l'autre, comme le veulent encore Montgommery et V. Winiwarter ; elles semblent procéder d'une souche commune (1). Ce sont des cellules sœurs l'une de l'autre. Elles jouissent d'une indépendance fonctionnelle véritable. La cellule de Sertoli élabore des enclaves alors même que la cellule sexuelle qu'elle doit nourrir, suppose-t-on, fait défaut dans le testicule. La substance de ces enclaves ne provient point, en dernière analyse, de la glande interstitielle ; cette glande est sujette à des variations considérables, alors même que le revêtement canaliculaire est d'une parfaite uniformité.

Sur les testicules en pleine spermatogenèse, les éléments sertoliens implantés, çà et là, sur la paroi propre sont assez rares. Ils affectent une disposition radiaire. Ils émettent à angle droit des prolongements filiformes ou lamelleux, parfois ramifiés, et les prolongements d'une même cellule s'anastomosent entre eux, comme ils s'anastomosent avec les expansions des cellules voisines ; ils dessinent donc un réseau. Ce réseau est incomplètement fermé autour des spermatogonies et des spermatides ; il entoure les cytes d'un anneau complet ; il est aisément visible quand il est chargé de graisse ou quand les chondriosomes, qu'il possède en grand nombre, se colorent avec élection. Ces chondriosomes se développent sur les canalicules sertoliens comme sur les canalicules en activité spermatogénétique ; les deux ordres de canalicules élaborent des enclaves identiques.

(1) Cellules folliculeuses, petites cellules épithéliales du stade d'unification cellulaire.

III. — La lignée séminale.

Beaucoup plus nombreuses que les éléments sertoliens, les cellules sexuelles constituent un épithélium stratifié ; les formes jeunes de la lignée séminale sont implantées contre la paroi propre ; les formes adultes limitent la lumière du canalicule ; il y a là une disposition que Jolly déclare identique à celle de l'épiderme.

Il ne faut pas pousser trop loin cette comparaison, comme nous l'allons voir, sous peine de méconnaître l'évolution de la cellule sexuelle.

Dans l'épiderme, les cellules d'une assise donnée sont sensiblement de même âge et les cellules de deux assises superposées sont d'autant plus jeunes qu'elles siègent plus loin de la surface cutanée.

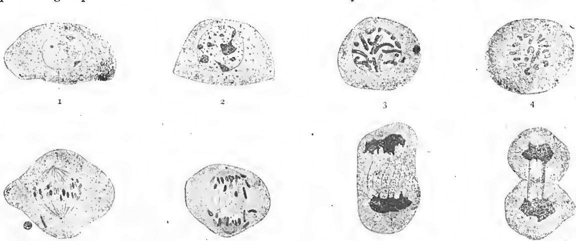


Fig. I. — Les spermatogonies du testicule humain. — 1, 2, Spermatogonies au repos ; 3 à 8, les stades de la division d'une spermatogonie.

Dans le canalicule séminipare, les cellules mères de la lignée (*spermatogonies*) sont appliquées contre la membrane propre ; là, elles alternent avec des spermatocytes, qui résultent de leur division, et avec des cellules de Sertoli.

La plupart des spermatocytes sont superposés sur un, deux ou trois rangs, au-dessus des spermatogonies; ils s'interposent entre les spermatogonies et les spermies. Ces spermies s'étalent en bordure autour de la lumière du canalicule, mais, du fait des déplacements cellulaires qui s'effectuent au cours de la spermatogenèse, la stratification assez régulière de l'épithélium testiculaire se trouve constamment bouleversée.

A un certain stade de leur évolution, les spermies se rapprochent de la paroi propre, puis s'en éloignent pour tomber dans la cavité canaliculaire, et ces déplacements ne s'effectuent pas sans modifier la disposition des éléments sous-jacents.

Les éléments, qui dégénèrent si fréquemment sur place, s'éliminent en altérant encore la stratification de l'épithélium.

Enfin nous verrons que la spermatogenèse humaine est essentiellement irrégulière ; elle affecte une allure presque individuelle. Et cette allure retentit sur les combinaisons cellulaires caractéristiques des divers temps de la spermatogenèse.

La combinaison cellulaire caractéristique des divisions de maturation, est d'une remarquable fixité chez les animaux ; elle est d'une non moins remarquable variabilité chez l'homme, où elle se rapporte au moins à cinq types.

I. **Spermatogonies.** — Constamment appliquées, sur une assise unique, contre la paroi propre qu'elles tapissent d'un revêtement discontinu, les spermatogonies sont des éléments hémisphériques ou globuleux dont la taille oscille entre de larges limites.

Leur noyau est de structure variable ; la distinction des grosses spermatogonies à noyau semé d'une chromatine pulvérulente et des petites spermatogonies à noyau croûtelleux ne saurait être maintenue ; chez l'homme, il est impossible d'établir l'âge respectif de ces deux formes cellulaires dont la mitose est identique.

Le cytoplasme est pourvu d'un chondriome et parfois d'un idiozome. En outre de ses granulations graisseuses, le cytoplasme possède parfois un petit cristalloïde, droit ou courbe, dont le siège et la direction varient d'une cellule à l'autre ; ce cristalloïde est double parfois, sur les cellules bi-nucléées.

Les spermatogonies se reproduisent par mitose et seulement par mitose ; bien que leur division s'effectue sur des cellules de taille différente, cette division affecte un seul et même aspect. Le nombre des mitoses spermatogoniales est inconnu et l'on ignore s'il est fixe. La caryocinèse donne-t-elle seulement naissance à des spermatogonies, à des spermatocytes (1), ou fournit-elle à la fois une

(1) Dans les deux cas, il devrait se produire au moins deux mitoses spermatogoniales

spermatogonie de réserve et un spermatocyte (1) ?

Ce sont là des questions encore en litige, et le matériel humain ne paraît pas favorable à leur solution.

Les chromosomes, au nombre de deux douzaines environ, sont bâtonnoïdes ; il est impossible de reconnaître parmi eux d'hétérochromosome. Le fuseau est assez court et assez trapu ; à ses dépens se constitue un résidu fusorial et un corpuscule de Flemming. Le cristalloïde se place, pendant la mitose, au voisinage du fuseau ; il passe, sans se diviser, dans l'une des cellules filles et se résorbe sans passer jamais dans les spermatocytes.

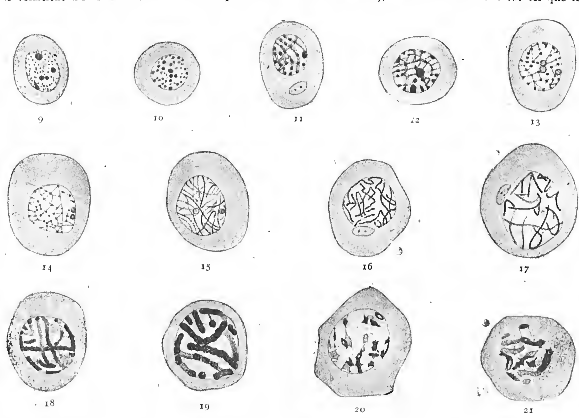


Fig. II. — Les aspects successifs d'un spermatocyte pendant la prophase (*stade d'accroissement*) de la première mitose de maturation. Le noyau, semé de chromatine (9, 10), voit sa chromatine prendre l'aspect d'un réseau (11 à 14), d'un cordon grêle (15 à 17), d'un cordon épais (18, 19) qui se fragmente en chromosomes annulaires (20, 21).

II. **Spermatocytes.** — L'existence des spermatocytes est remplie par deux mitoses. De la mitose ou de la dernière mitose des spermatogonies procèdent des spermatocytes de premier ordre. Ces spermatocytes I se divisent et donnent naissance à deux spermatocytes de second ordre. A leur tour les spermatocytes II entrent en mitose, et de cette deuxième mitose résultent deux spermatides ; ces spermatides ne se multiplieront jamais, mais elles subiront des transformations profondes qui feront de chacune d'elles un spermatozoïde.

A. **Spermatocytes de premier ordre.** — Les spermatocytes sont des éléments répartis sur une ou plusieurs assises ; leur prophase est d'une durée si considérable qu'on a fait d'elle une des trois grandes étapes de la spermatogenèse. Elle est caractérisée par un accroissement incessant de la cellule (*stade d'accroissement*), et cet accroissement est tel que le spermatocyte I deviendra la plus grosse cellule de la lignée séminale.

Les modifications du noyau sont surtout remarquables : le noyau sphérique est d'abord très petit, il est semé d'une chromatine pulvérulente et de quelques corpuscules chromatiques. Ces grains vont diminuer de nombre et de taille ; ils se distribuent bientôt aux nœuds d'un réseau, à mailles rectangulaires, à travées épaisses. Le noyau grossit ; le suc nucléaire, coloré jusque-là, perd toute colorabilité ; le réticulum nucléaire s'amincit, et du fait de la disparition de certaines de ses branches, il se transforme en un filament. Ce filament est lisse, d'une finesse extrême et d'une longueur considérable. Ses replis serrés occupent tout le champ nucléaire. A mesure que s'accroît le noyau, le filament se rac-

(1) Une seule mitose suffirait alors, à la rigueur, pour assurer le renouvellement des gonies et pour fournir de jeunes spermatocytes.

courcit, en s'épaississant graduellement ; ses replis s'espacent les uns des autres et se hérissent parfois d'épines irrégulières. C'est au stade leptotène que le noyau acquiert son diamètre maximum.

Le noyau, sphérique ou ovoïde, cesse alors de plus ou moins rapidement, tandis que sur le cordon pachytène apparaissent, de place en place, des orifices arrondis d'une remarquable exiguïté. Enfin, de part et d'autre et à distance égale de ces orifices, le cordon pachytène se segmente transversalement.

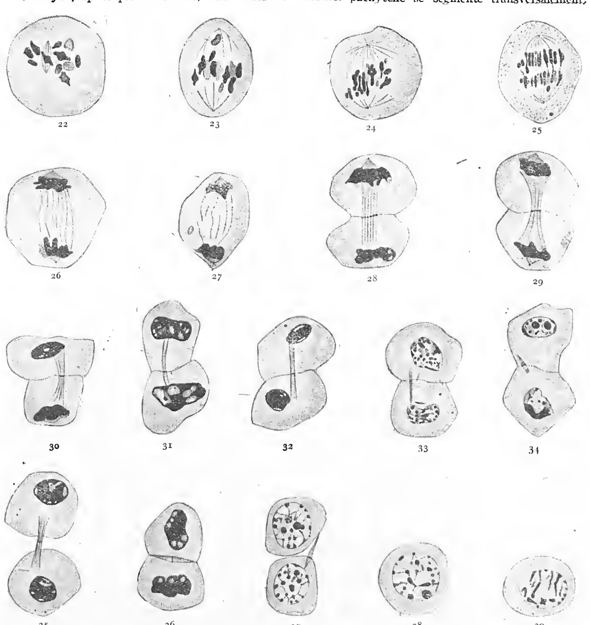


Fig. III. — Première mitose de maturation. — Métaphase (22 à 25) ; anaphase (26 à 31) ; télophase (32 à 37) ; spermatocytes de deuxième ordre pendant l'intercinèse (38, 39).

s'accroître, et même il diminue de taille. Le filament chromatique s'est raccourci ; c'est maintenant un épais cordon dont les anses, largement espacées, sont lisses ou pourvues de fins prolongements qui s'étendent entre deux segments voisins du cordon pachytène. Ces prolongements se résorbent

Ces tronçons sont les chromosomes de la première mitose de maturation ; les chromosomes des mitoses somatiques sont au nombre de vingt-quatre ; les douze chromosomes de la première mitose de maturation équivalent chacun à deux chromosomes somatiques : ils sont bivalents.

J'ajoute que ces chromosomes sont globuleux, cordiformes, polyédriques, ou étoilés ; ils prendront plus tard l'aspect d'une croix latine ou d'une lame d'urétrotome ; malgré leur polymorphisme, leur forme se ramène toujours à celle d'un anneau dont le corps est massif et la lumière très exiguë. Le polymorphisme est sans doute en rapport avec la plasticité du chromosome, qui n'a pas la fixité que lui accordent Moore et Arnold.

Avant la disparition de la membrane nucléaire, les chromosomes s'accolent contre cette membrane ou se disséminent dans le champ du noyau. Une fois la membrane nucléaire résorbée, les chromosomes sont de répartition variable; ils s'isolent ou se groupent bout à bout, sur trois ou quatre rangées parallèles.

Le processus qui vient d'être esquissé est sujet à des variations. Les épines du cordon chromatique disparaissent à un moment qui n'a rien de fixe ; l'individualisation des chromosomes est successive : elle précède, elle accompagne ou elle suit la résorption de la membrane nucléaire ; aussi peut-on trouver dans un même noyau des chromosomes isolés à côté d'un fragment de cordon pachytène encore indivis. Enfin, les chromosomes peuvent être de taille et de nombre variables : le fait est particulièrement net sur les cellules géantes. Ces éléments possèdent des chromosomes nains ou des chromosomes de volume normal dont le nombre peut dépasser la centaine.

C'est ici le lieu d'ouvrir une parenthèse et de m'expliquer sur le synapsis. Au cours de la prophase, le filament chromatique se rassemble parfois à l'un des pôles du noyau, sous forme d'un peloton inextricable ; ce peloton se relie au pôle opposé du noyau par quelques branches « en anses de panier ». C'est là un artefact, qui se répète sur tous les spermatocytes de la coupe ou du segment de coupe considéré.

D'autres fois, le cordon chromatique dessine une série d'anses ; les extrémités de l'anse convergent vers un des pôles du noyau ; la boucle atteint le segment opposé de la membrane nucléaire. C'est là une des multiples modalités que présente le spirème dans son enroulement. Cette disposition accidentelle s'observe exceptionnellement, mais elle n'a pas la valeur d'un stade fixe, obligatoire en quelque sorte, du processus histogénétique.

Le synapsis répond donc ou à un artefact, ou à une modalité accidentelle de l'enroulement du spirème. Il n'aurait pas la valeur qu'on lui a prêtée. Rien ne démontre que les anses du cordon chromatique aient la valeur de deux chromosomes, l'un paternel, l'autre maternel; rien ne démontre que ces anses se disposent parallèlement ou bout à bout, pour se fusionner, d'une façon temporaire (conjugaison) ou définitive (copulation). La permanence et l'individualité des chromosomes sont des vues de l'esprit, et la fixité de la formule chromosomique ne paraît plus aussi rigoureuse qu'on l'affirmait autrefois.

Pendant une grande partie de la prophase, on trouve dans le noyau, à côté du spirème, des corps arrondis qui se colorent en rouge-rubis dans la triple coloration de Flemming et dans l'hématoxyline safranine. Ce sont les nucléoles et le corps de Lenhossek.

Les nucléoles sont des corpuscules sphériques de 1 μ 3 à 1 μ 5 ; au nombre de deux ou trois, ils sont épars dans le champ nucléaire et ne présentent aucune connexion avec le spirème et avec le corps de Lenhossek.

Ce dernier, volumineux, est long de 2 μ 5 à 3 μ, et large de 1 μ 5; il est ovalaire, losangique ou triangulaire, et parfois séparé en deux masses égales ou inégales par un étranglement ; il est unique ; appliqué contre la membrane nucléaire, il est souvent côtoyé par le spirème ; certains auteurs récents l'homologuent à un hétéro-chromosome.

Ils ont essayé de suivre cet hétéro-chromosome pendant toute l'évolution de la lignée sexuelle, mais les descriptions sont pleines de réticences que l'auteur oublie dans ses conclusions; les figures ne sont pas démonstratives, et nombre d'entre elles sont certainement erronées ; quand l'hétérochromosome n'est pas indiqué par un signe spécial, le lecteur est dans l'incapacité de le désigner, à l'inspection du dessin. Enfin, et le fait est grave, les données fournies sur l'hétérochromosome humain sont toutes contradictoires ; Wilcox, Montgommery, Gutherz, Winiwarter, Painter ne sont pas arrivés à se mettre d'accord. La lecture des mémoires donne l'impression qu'on est parti à la recherche du chromosome sexuel, avec l'intention fermement arrêtée, de le découvrir « de force ou de gré ».

Il se pourrait pourtant que le chromosome sexuel, s'il existe chez l'homme, n'ait pas d'habitus particulier ; il masquerait ses propriétés spéciales sous l'aspect banal des autres chromosomes.

Pendant la prophase, il existe, au contact ou au voisinage du noyau, une plage sphérique ou ovoïde qui se colore plus vivement, et parfois autrement que le reste du cytoplasme ; c'est là l'idiozome. Généralement unique, exceptionnellement double, cet organe cellulaire héberge deux et parfois quatre centrioles. Ces centrioles émigrent dans le cytoplasme, souvent dès le stade pachytène.

A la métaphase, les centrioles s'écartent l'un de l'autre ; entre eux se constitue un petit fuseau. La membrane nucléaire a disparu ; les chromosomes, de type annulaire, se disposent autour du fuseau, isolément ou par petits groupes. Le fuseau s'accroît et les chromosomes viennent se ranger au niveau de sa partie renflée. Ils ont souvent la forme d'une croix latine ou d'une lame d'urétrotome et leur grand axe est parallèle à l'axe du fuseau. L'idiozome persiste, à proximité du fuseau.

A l'anaphase, les chromosomes perdent leur orifice ; leurs extrémités s'épaississent tandis que leur partie moyenne s'étire et se rompt. Le tronçon chromatique bivalent se résout donc en ses deux moitiés constituantes, et chacune de ces moitiés (chromo-

some univalent) va s'écarter de sa congénère pour gagner le pôle opposé du fuseau.

Deux plaques équatoriales se constituent donc ; elles s'éloignent l'une de l'autre, et se dirigent vers les extrémités du fuseau, marquées par un centriole toujours unique.

Le fuseau est alors volumineux ; il comprend des fibres centrales, continues, et des fibres périphériques, discontinues. Des fibres périphériques, les unes, constantes, s'attachent aux chromosomes, parfois après s'être divisés en Y ; les autres, inconstantes, se terminent librement dans le cytoplasme ; d'autres fois elles s'entrecroisent avec les fibres issues de l'extrémité opposée du fuseau.

Au moment où se constitue la double plaque équatoriale, le fuseau change de forme ; il présente un corps cylindrique et deux extrémités coniques : ces deux parties du fuseau affectent un développement inverse. Le corps, tendu entre les deux plaques équatoriales, s'allonge progressivement ; seul, il se transforme en résidu fusorial. Ses fibres, d'abord régulièrement tendues, deviennent onduleuses ; elles chevauchent les unes sur les autres, et paraissent semées de fines granulations.

Enfin les chromosomes accolés se fusionnent en une plaque massive, perpendiculaire à l'axe du fuseau. Cette masse homogène se crible bientôt de vacuoles et ces vacuoles claires sont surtout nombreuses du côté de la plaque chromatique qui donne attache au corps du fuseau. Ces vacuoles s'accroîtront aux dépens de la chromatine, si bien que le noyau massif récupère l'aspect réticulé, caractéristique de l'état quiescent.

Pendant la télophase, le corps du fuseau se tend de nouveau. Il constitue un cordon cylindrique ; à la partie moyenne de chacune de ses fibres se développe une fine granulation basophile, et ces granulations s'accolent et se fusionnent en une plaque aplatie, le corpuscule intermédiaire de Flemming. Puis, au niveau de ce corpuscule, le corps du fuseau s'étrangle « en sablier », et ses deux moitiés s'infléchissent l'une sur l'autre à angle obtus.

L'insertion du résidu fusorial restreint son étendue et se déplace : elle tend à se localiser à l'une des extrémités du noyau, alors ovoïde. Le résidu se détache enfin de l'un des noyaux, puis de l'autre. Légèrement étalé en pinceau à chacune de ses extrémités, il va perdre sa structure fibrillaire et se raccourcit dans des proportions considérables. Le cordon étroit qu'il constitue se transforme en un petit fuseau, perpendiculaire à la membrane qui s'est formée entre les deux spermatocytes II issus de la première mitose de maturation.

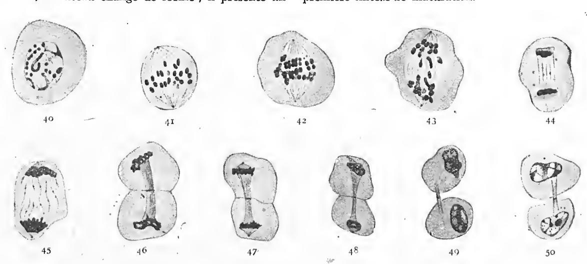


Fig. IV. — Seconde mitose de maturation dans le testicule humain (40 à 48) ; les spermatides néoformées (49, 50) sont encore unies par un résidu fusorial.

Ces deux éléments restent-ils accolés ? le fuseau est perpendiculaire, puis oblique au plan de séparation de ces cellules ; enfin, il se courbe à plat, entre les deux membranes cellulaires, parallèlement à leur surface. D'abord inclus dans le cytoplasme, il est rejeté en dehors de la cellule, à la suite d'une rotation de 90° ; il disparaît sans qu'on puisse savoir comment s'effectue sa désintégration.

Les deux spermatocytes II s'écartent-ils l'un de l'autre ? le résidu fusorial demeure inclus dans le cytoplasme par ses deux extrémités ; sa partie moyenne s'étend à la façon d'un ligament, dans l'espace qui sépare les deux spermatocytes. Les extrémités du résidu se résorbent avant sa partie moyenne.

Pendant la régression du fuseau, les noyaux sont le siège de modifications profondes. Réduits à une plaque, ils deviennent ovoïdes ; en même temps, ils subissent un mouvement de rotation de 90° tel que leur grand axe devient parallèle à l'axe du fuseau. Le sens où s'effectue la rotation de chacun de ces

deux noyaux détermine leurs rapports avec le résidu fusorial ; les deux noyaux se placent du même côté du résidu fusorial ou se disposent de part et d'autre de ce résidu. Ils récupèrent finalement leur forme sphérique et leur aspect réticulé

En résumé, le fuseau évolue en trois temps. D'abord volumineux, il affecte la forme d'un fuseau, puis d'un cylindre surmonté de deux cônes ; les fibres du cylindre sont successivement droites puis flexueuses. Plus tard le corps du fuseau se tend, se rétrécit à sa partie moyenne et se transforme en un cordon étroit et cylindrique. Finalement les cônes fusoriaux disparaissent, le résidu fusorial se détache des noyaux et s'atrophie. Ce résidu a repris l'aspect d'un fuseau et il est rejeté au dehors de la cellule où il disparaît sans laisser de traces.

La première mitose de maturation est achevée ; elle est reconnaissable à sa taille volumineuse, à son fuseau dont les extrémités restent à distance de la membrane cellulaire, à ses chromosomes volumineux, annulaires, de nombre réduit. La réduction numérique des chromosomes, la seule certaine, est due à ce fait que les douze chromosomes bivalents se bornent à se séparer en leurs deux moitiés constituantes ; les chromosomes monovalents, isolés de la sorte, ne subissent aucun dédoublement avant de se porter dans la double plaque équatoriale.

Tel est le caractère majeur de la première mitose spermatocytaire. Cette mitose réductionnelle ou hétérotypique donne naissance à deux spermatocytes II.

B. **Spermatocytes de deuxième ordre.** — L'existence du spermatocyte II est remplie tout entière par la deuxième mitose spermatocytaire. Cette mitose est très différente de la première, à laquelle elle succède immédiatement ou presque immédiatement. Elle est exiguë ; les extrémités du fuseau atteignent la membrane cellulaire ; les chromosomes sont petits, globuleux et ovoïdes ; ils se dédoublent avant de se répartir en deux plaques équatoriales. Par ce caractère fondamental, la seconde mitose spermatocytaire ressemble aux divisions somatiques ; elle est homotypique. J'ajoute que cette mitose doit s'effectuer beaucoup plus rapidement que la première : bien que deux fois plus nombreuses que les premières, les secondes mitoses de maturation ne s'observent pas plus fréquemment que la première. Cette réduction dans la durée du processus caryocinétique est sans doute en rapport avec la taille exiguë des spermatocytes II.

Le spermatocyte II qui vient de prendre naissance possède un noyau quiescent, de structure réticulée ; il est dépourvu de nucléole, mais il montre un idiozome.

Aux dépens de son réseau chromatique, se constitue un cordon assez court, qui se replie dans le champ nucléaire.

Certaines images, d'observation assez rare, il est vrai, m'incitent à penser que ce cordon se fragmente d'emblée en vingt-quatre petits chromosomes arrondis. Par suite de cette fragmentation précoce, véritable phénomène de développement condensé, les chromosomes n'ont plus à se dédoubler au début de l'anaphase, avant de se distribuer aux cellules filles de la seconde mitose.

A cette différence près, le processus mitotique est identique à celui d'une mitose somatique. Successivement, les chromosomes se rassemblent à l'équateur de la cellule ; ils se distribuent en nombre égal aux deux plaques équatoriales qui, dès lors, cheminent en sens opposés.

La télophase est rapide ; le fuseau, qui n'a jamais montré de fibres entrecroisées, entre en régression et cette régression ne paraît différer en rien de celle des spermatocytes I.

De la deuxième mitose de maturation résultent deux spermatides ; si ces cellules sont désormais incapables de se diviser, elles sont le siège, en revanche, de différenciations profondes qui feront d'elles un spermatozoïde.

En somme, les deux mitoses qui remplissent l'existence des spermatocytes diffèrent notablement l'une de l'autre. C'est seulement dans des cas absolument exceptionnels, quenous avons précisés ailleurs, qu'il est difficile de reconnaître une première d'une seconde mitose.

J'ajouterai que le processus mitotique est sujet à d'assez nombreuses variations. A un aspect donné de la chromatine, ne répond pas toujours un aspect donné de l'idiozome ou du fuseau ; tel ou tel organe cellulaire peut hâter ou ralentir son évolution, et nous verrons que cette variabilité des processus cellulaires est plus fréquente encore dans la spermiogenèse.

III. **Spermies.** — La spermiogenèse succède aux divisions spermatocytaires ; elle constitue la seconde étape de la maturation, dont la première est marquée par les mitoses hétéro-homotypiques. Elle n'a pas d'équivalent dans l'évolution de la gonade femelle.

Les spermies sont ordonnées autour de la lumière du canalicule séminipare ; elles sont disposées sur une ou plusieurs couches, et leur aspect varie aux divers stades de leur évolution.

Ce sont d'abord des cellules polyédriques dont un noyau volumineux occupe le centre ; l'idiozome s'applique à l'un des pôles du noyau et lui constitue un *capuchon*.

Plus tard, la cellule s'allonge ; son noyau excentrique devient ovoïde ; le segment profond de ce noyau s'entoure d'une gaine transitoire, en forme de manchette (*manchette caudale*).

Enfin la spermie s'étire, diminue de volume, et elle élimine la majeure partie de son cytoplasme. Elle est réduite à un petit noyau (tête) et à une longue queue ; cette queue est constituée par un flagellum, par des corpuscules centraux et par des résidus cytoplasmiques.

Examinons donc successivement les modifica-

tions que subit, au cours de l'évolution, chacun des organes de la spermie.

A. **Noyau.** — Le noyau est d'abord globuleux, et disposé loin de l'idiozome. L'idiozome, en s'accolant à lui, le déprime ; puis les deux organes s'appliquent l'un contre l'autre, suivant une surface plane ; enfin le noyau récupère sa forme initiale ; cette forme, il ne la garde pas longtemps, car il s'allonge bientôt et devient ovoïde. En même temps, il quitte le centre de la cellule pour se porter à l'une des extrémités du cytoplasme et il ne tarde pas à faire une saillie, de plus en plus considérable, au pôle antérieur de la spermie.

En même temps, le noyau diminue de volume et change de structure.

Tout d'abord, le champ nucléaire paraît homogène, sur les pièces surfixées, et sur ce fond homogène se détachent deux ou trois masses chromatiques ; ces masses paraissent réparties aux nœuds d'un réseau dont les mailles sont remplies d'un suc nucléaire incolore.

Plus tard, le réseau s'estompe et disparaît ; le suc nucléaire se colore ; le noyau tend à devenir homogène ; en son centre, on observe une ou deux masses qui se teignent plus vivement que le reste du noyau, et qui disparaissent, finalement, pendant le stade de la manchette.

Enfin le noyau est homogène ; une, deux, trois stries transversales le séparent en deux, trois ou quatre segments ; d'ordinaire, il n'existe que deux segments ; l'antérieur est recouvert par le capuchon céphalique ; le postérieur se colore plus vivement que l'antérieur, en raison sans doute de sa plus grande épaisseur ; la disposition inverse n'est pas d'ailleurs exceptionnelle. De petites vacuoles arrondies se développent souvent dans ce comprimé homogène de chromatine nucléaire ; c'est dans le segment antérieur du noyau qu'elles se creusent d'ordinaire ; elles sont parfois entourées d'un anneau plus vivement coloré que le reste de la chromatine.

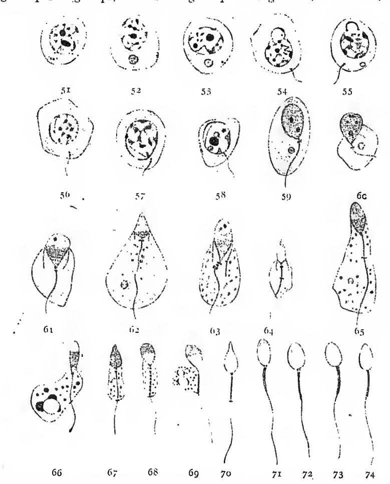


Fig. V. — Spermiogenèse. Stade de l'idiozome (51 à 60) ; stade de la manchette caudale (61 à 65) ; achèvement du spermatozoïde (66 à 74). Sur les cinq dernières figures, la queue du spermatozoïde n'a pas été représentée sur toute sa longueur (70 à 74).

B. **Idiozome.** — L'idiozome est une sphérule cytoplasmique qui montre un centre clair (zone médullaire, centre hyalin) et une enveloppe périphérique

fortement colorée (zone corticale). Il occupe à l'origine un point quelconque du cytoplasme ; puis il prend contact avec le noyau qu'il excave d'abord. Plus tard, le noyau récupère sa forme sphérique, et l'idiozome change de forme et de structure.

La partie du cortex appliquée contre le noyau disparaît, comme absorbée par la zone du cortex en rapport avec le cytoplasme ; le cortex originellement annulaire prend la forme d'un croissant, et de ce croissant dérive le capuchon céphalique et un résidu qui se détache de l'idiozome. Sous la forme d'un bâtonnet courbe, d'un fuseau, d'une sphérule, ce résidu émigre dans le cytoplasme ; il occupe la surface externe ou l'orifice de la manchette, avant d'être éliminé avec les parties du cytoplasme inutilisées dans la genèse du spermatozoïde.

La zone médullaire est une sphère complètement entourée de substance corticale ; elle prend successivement la forme d'un hémisphère puis d'une calotte. Elle devient alors excentrique, et prend contact avec le noyau par une moitié de sa surface. Un corpuscule s'y développe : c'est l'acrosome. L'acrosome prend contact avec le pourtour antérieur du noyau ; il occupe son centre ou se trouve déjeté excentriquement ; il est parfois porté par une saillie du noyau ; cette saillie de forme conique se teint moins vivement que le reste du noyau ; elle peut prendre un développement anormal et s'étendre jusqu'à la coiffe céphalique ; elle divise alors le corps hyalin en deux moitiés. Elle persistera longtemps après que la coiffe, en s'appliquant exactement contre la membrane nucléaire, aura provoqué la disparition du corps hyalin.

Chacune des parties de l'idiozome fournit donc des organes caducs (corps hyalin, résidu idiozomique) et des organes permanents (coiffe, acrosome), et son histogenèse, chez l'homme, rappelle en l'abrégeant le processus qu'on observe chez les Rongeurs.

La signification de l'idiozome a été longtemps discutée. Des travaux récents que j'ai analysés ailleurs tendent à homologuer l'idiozome à un appareil de Golgi, mais cette homologation, établie chez les Rongeurs, n'a pas encore été étendue, que je sache, à l'idiozome du testicule humain.

C. **Manchette caudale.** — Une manchette caudale caractérise le second stade de la spermiogenèse ; c'est une gaine tubuleuse, continue, en forme de cylindre aplati. Elle se différencie aux dépens du cytoplasme. Elle s'attache en avant sur le pôle postérieur du noyau ; et cette insertion s'effectue d'abord en arrière du cytoplasme, et plus tard au même niveau que ce cytoplasme. L'extrémité postérieure de la manchette se termine librement dans le corps protoplasmique à quelque distance de la membrane cellulaire. La manchette isole le chondriome, situé à sa surface externe, du filament axile qui traverse l'espace qu'elle limite. Elle apparaît brusquement, et brusquement elle disparaît, sans laisser de traces. Les cristalloïdes sertoliens n'ont rien à voir avec les débris de la manchette, comme l'a cru Meves. Une fois la manchette résorbée, le chondriome arrive au contact du filament axile et contribue à former l'une de ses gaines.

D. **Corpuscules centraux. Flagellum.** — L'évolution des corpuscules centraux de l'homme a été schématisée dans un dessin classique de Meves. Ce schéma, si exact qu'il soit, est incomplet : il ne renseigne ni sur l'état originel de ces organes, ni sur leurs modalités d'aspect, ni sur leur disparition.

Une fois les extrémités du fuseau disparues, le centre cellulaire est uniquement représenté par un ou deux corpuscules centraux ; les deux corpuscules proviennent sans doute de la division du corpuscule unique qui marquait l'extrémité des cônes fusoriaux..

Ils siègent dans le cytoplasme, à distance du noyau et de la membrane cellulaire ; ils se rapprochent alors de cette membrane, s'accolent à elle, et subissent un mouvement de rotation de 90° qui les oriente dans leur situation définitive. On distingue dès lors un centriole distal et un centriole proximal ; le premier s'applique contre la membrane cellulaire ; le second est situé en plein cytoplasme, très près du centriole distal ; il est sur le trajet d'une ligne tendue du noyau au corpuscule distal ; ce dernier porte bientôt un flagellum courbe, très court et très fin.

Les deux centrioles se déplacent alors et se rapprochent du noyau. Le corpuscule proximal prend contact avec le noyau, d'emblée ou secondairement, et par un mécanisme encore inconnu ; il marque le pôle postérieur de cet organe cellulaire. Le flagellum, attaché au centriole distal, s'est allongé, et maintenant il présente deux parties, l'une intra, l'autre extracellulaire.

A ce moment, le centriole distal se dédouble ; il existe, dès lors, dans la spermie trois centrioles qu'on peut qualifier d'antérieur, de moyen et de postérieur.

Le centriole antérieur demeure appliqué contre le noyau.

Le centriole moyen, très voisin de lui, donne insertion au flagellum. Le centriole postérieur est un anneau ; il va glisser sur le filament axile, comme une bague glisse sur un doigt, et il s'arrête au point où le flagellum émerge du cytoplasme.

Les centrioles antérieur et moyen sont tous deux des grains ou des bâtonnets ; l'un quelconque d'entre eux peut être un grain, et l'autre un bâtonnet. Le bâtonnet se prolonge parfois, d'un côté du filament axile, par un appendice effilé ou renflé à son extrémité libre. Parfois centriole antérieur et moyen, isolément ou simultanément, se dédoublent en deux moitiés juxtaposées, comme l'ont vu Broman et Retzius. Quant au centriole postérieur, il est toujours unique et toujours annulaire ; il disparaît le premier ; parfois, pourtant, il persiste alors que les autres centrioles sont invisibles.

Les centrioles peuvent acquérir un volume anor-

mal ; leur migration vers le noyau peut s'effectuer plus tard que de coutume, et pendant cette migration, les corpuscules, au lieu d'être très voisins l'un de l'autre, s'espacent largement. Le nombre des centrioles, échelonnés le long du filament axile, peut s'accroître ; c'est ainsi que sur une spermie à deux queues, j'ai vu apparaître sur chacun des deux flagelles un centriole supplémentaire dont l'origine m'est inconnue.

Nous avons vu le filament axile apparaître à la surface de la cellule, émigrer vers le noyau, et présenter deux parties, l'une intra, l'autre extracellulaire. Le premier de ces segments s'entoure bientôt d'une gaine protectrice, qui demeure à distance de lui : c'est la manchette caudale. Quand cette gaine disparaît, les chondriosomes du cytoplasme s'ordonnent en lignes parallèles au nombre de six ou sept ; ces lignes croisent obliquement la partie initiale du flagellum. Constituent-elles des disques superposés, comme chez le chat, ou une spirale étoitement enroulée autour du filament axile, comme chez la souris? Je ne saurais le dire. En tout cas, et le fait est certain, le segment d'union se constitue d'avant en arrière; par son épaisseur, il tranche sur le reste de la queue ; il est d'abord hérissé de fines aspérités ; je l'ai vu porter des stries claires et sombres, d'alternance régulière; finalement, il devient lisse et homogène.

En se décollant accidentellement du flagellum, et en se soulevant, les gaines protoplasmiques déterminent l'apparition d'un corpuscule sphérique ou fusiforme, très généralement unique. Cette *vésicule caudale* atteint parfois une taille considérable ; on ne l'observe jamais après que la migration de l'anneau s'est effectuée.

Enfin la spermie élimine la majeure partie de son cytoplasme ; elle a achevé ses transformations ; elle est devenue un spermatozoïde.

Son noyau a diminué de volume et se réduit à un comprimé de chromatine ; son cytoplasme est représenté par une coiffe et par une queue, c'est-à-dire par un flagellum partiellement recouvert d'enveloppes cytoplasmiques. Les centrioles ne sont plus visibles, ce qui ne veut pas dire qu'ils cessent d'exister.

Mais les spermatozoïdes sont-ils tous identiques les uns aux autres? Se rapportent-ils à deux formes bien différentes? C'est en faveur de ce dimorphisme que se sont prononcés récemment quelques biologistes.

Généralisant aux Vertébrés et à l'Homme des faits bien établis chez les Arthropodes, ces auteurs ont opposé les produits sexuels mâle et femelle.

L'ovocyte présenterait *toujours* un nombre *pair* de chromosomes (24 dans l'espèce humaine, suppose van Winiwarter).

Les spermatozoïdes, au contraire, se rapporteraient à deux types. Une moitié d'entre eux posséderait le matériel chromatique d'un nombre *impair* de chromosomes (23). L'autre moitié compterait un nombre pair de chromosomes (24) puisqu'elle est pourvue d'un chromosome supplémentaire dit *hétérochromosome* ou *chromosome sexuel* (1).

Ces chiffres ont été contestés. Admettons-les, sous bénéfice d'inventaire, pour faire comprendre le rôle qu'on attribue parfois au chromosome sexuel dans la détermination du sexe.

Si l'ovule mûr est fécondé par un spermatozoïde à 23 chromosomes, il donnera naissance à un individu de sexe masculin caractérisé par son chiffre impair de chromosomes (24 + 23), c'est-à-dire par 47 chromosomes.

Si l'œuf est pénétré par un spermatozoïde porteur d'un chromosome sexuel, ses 24 chromosomes s'additionnent aux 24 chromosomes du spermatozoïde et l'embryon qui se développera comptera un nombre pair de chromosomes (24 + 24). Ce sera un embryon à 48 chromosomes, c'est-à-dire un embryon femelle.

IV. — Dégénérescences et anomalies des cellules testiculaires.

Comme tous les organes en active prolifération, le testicule est le siège de processus dégénératifs, d'observation courante ; la cellule sexuelle, d'autre part, est d'une histogenèse complexe en raison des organes multiples qu'elle possède ; un ou plusieurs de ces organes peuvent être affectés d'anomalies. Ces anomalies, très fréquentes sur certains sujets, sont surtout nombreuses quand la cellule approche du terme de ses transformations. Nous avons fait du chemin depuis l'époque encore récente où Gueillot écrivait : « Il n'est pas d'exemple probant d'arrêt de développement ou de modifications de forme du spermatozoïde. »

Nous indiquerons brièvement les anomalies les plus fréquentes ou les plus intéressantes de la cellule sexuelle. Mais il ne suffit pas de décrire, de décrire sans cesse. Il faudrait préciser les causes de ces malformations, et examiner la répercussion qu'elles peuvent avoir sur la segmentation et la genèse des feuillets blastodermiques. Mais ce programme est trop ambitieux.

Si on peut prévoir le jour où les anomalies de la cellule sexuelle seront toutes connues, on n'en saurait dire autant de leurs causes et de leurs effets. Elles restent encore du domaine de la pure hypothèse.

Les anomalies et les dégénérescences portent sur les éléments sertoliens comme sur les cellules de la lignée germinale. Elles s'observent sur des canalicules normaux comme sur des canalicules anormaux. Elles existent à l'état sporadique, et, d'autres fois, elles intéressent presque toutes les cellules du cana-

(1) L'hétérochromosome ne subit qu'*une* division au cours des *deux* mitoses de maturation ; or, d'un spermatocyte procèdent quatre spermatozoïdes ; deux de ces spermatozoïdes seront porteurs d'un hétérochromosome qui fait défaut dans les deux autres.

licule. Les dégénérescences affectent les types les plus variés ; quant aux anomalies, elles intéressent un ou plusieurs organes cellulaires ; légères, elles sont compatibles avec la vie et peut-être peuvent-elles disparaître ; profondes, elles peuvent amener la mort de la cellule, à plus ou moins brève échéance.

A. **Éléments sertoliens.** — Les éléments sertoliens sont le siège de phénomènes dégénératifs variés ; ces phénomènes sont particulièrement démonstratifs dans les testicules ectopiques, où je les ai décrits, autrefois, avec M. G. Félizet ; je n'y reviendrai point. Je noterai seulement que les éléments sertoliens sont parfois atteints de gigantisme.

B. **Spermatogonies.** — Les spermatogonies anormales sont des cellules géantes ou des cellules naines ; elles peuvent posséder plusieurs noyaux et plusieurs cristalloïdes ; le noyau est parfois occupé par une grosse vacuole arrondie.

C. **Spermatocytes.** — Les spermatocytes sont aussi atteints de nanisme ou de gigantisme ; ils peuvent être munis de plusieurs noyaux ; un idiozome est annexé à chacun de ces noyaux.

La genèse des cellules multinucléées paraît fonction de plusieurs processus ; l'un d'eux au moins est incontestable ; la caryocinèse n'est pas suivie de plasmodiérèse, et le spermatocyte I, dont le noyau se divise, donne naissance à un seul spermatocyte II, mais à un spermatocyte II binucléé.

J'ai vu des spermatocytes I multinucléés présenter deux figures mitotiques normales, ou un fuseau pluripolaire, ou deux fuseaux, l'un bipolaire, l'autre pluripolaire.

Les spermatocytes I, à la fin de la prophase, demeurent exceptionnellement reliés par un large pont cytoplasmique au centre duquel persiste le résidu fusorial de la dernière mitose des spermatogonies.

Nombre, forme, taille des chromosomes sont souvent atypiques et des chromosomes nains sont parfois épars au sein d'une cellule géante.

Les anomalies sont fréquentes lors de la télophase ; le retour du noyau à l'état réticulé précède, accompagne ou suit la rotation du noyau ; le détachement du résidu fusorial et sa régression s'effectuent à des moments variables de la télophase.

En un mot, loin d'évoluer simultanément, de présenter un aspect identique à un stade donné de leur évolution, les divers organes du spermatocyte jouissent d'une certaine autonomie dans les processus dont ils sont le siège, et nous aurons l'occasion de faire une constatation identique sur les spermies.

D. **Spermies.** — Les anomalies de la spermie sont, de beaucoup, les plus nombreuses et les plus variées. Gigantisme, nanisme, état plurinucléé y sont de constatation plus fréquente encore que sur les autres éléments de la lignée germinale, mais il est des anomalies qui sont propres à la spermatide ; elles portent sur le capuchon, sur la manchette caudale, le noyau, le filament axile et les centrioles.

Sur les spermies uninucléées le capuchon est de taille et de forme variables ; il peut être asymétrique, il peut être double. Les spermies multinucléées sont pourvues d'une ou de plusieurs coiffes. Si la coiffe est unique, son siège varie avec les rapports respectifs des noyaux qui s'accolent ou demeurent distants l'un de l'autre. Les capuchons multiples varient de siège et de forme en raison de la situation des noyaux auxquels ils sont annexés.

Mais c'est surtout à partir du stade de la manchette que s'observent les innombrables variations d'aspect du noyau. Variations dans les stries de Valentin, dans la colorabilité des divers segments nucléaires, variations inattendues dans la forme et la stucture du noyau, vacuolisation de cet organe sont d'observation banale.

La manchette est plus ou moins longue, plus ou moins asymétrique ; ses insertions varient dans de larges limites ; la manchette peut engainer plusieurs filaments axiles, et une seule cellule possède parfois deux manchettes. Deux manchettes s'accolent-elles sur une partie de leur étendue ? elles se fusionnent alors sur toute leur surface de contact.

J'ai indiqué, en examinant la spermiogenèse, les aspects que peuvent présenter les corpuscules centraux. Je rappelle qu'à chaque noyau des spermies multinucléées est annexé un filament axile. Deux, trois ou quatre queues s'attachent exceptionnellement à un seul noyau ; il faut parfois chercher l'origine de cette anomalie dans la présence de plusieurs paires de centrioles, dans l'idiozome unique du spermatocyte.

J'en ai dit assez pour faire saisir l'infinité de formes que revêtent les cellules sexuelles, et surtout les spermies. La spermie en effet, loin d'être le siège d'une seule anomalie, peut être affectée d'anomalies multiples. Or les organes d'une cellule normale ou anormale n'évoluent pas toujours d'une façon identique, et n'évoluent pas toujours simultanément. Le noyau, par exemple, devance dans ses différenciations structurales le capuchon céphalique et les corpuscules centraux. En un mot, les organes d'une cellule jouissent d'une certaine autonomie les uns vis-à-vis des autres : c'est là la notion générale, essentielle, qui ressort de cette courte analyse de la spermatogenèse atypique.

Remarques générales. — J'ai analysé, dans leurs grandes lignes, les phénomènes normaux de la spermatogenèse humaine ; j'ai rappelé quelques-unes des anomalies les plus fréquentes de cette spermatogenèse, mais, pour ne pas fragmenter la description cytologique du processus, j'ai dû laisser de côté un certain nombre de faits qui concernent l'histoire de la cellule, celle du canalicule séminipare et celle de l'organe considéré dans son ensemble. C'est donc par quelques remarques, d'ordre général, que je terminerai cet article.

A. — Chez l'homme, les cellules qui tapissent une

surface donnée de la paroi du canalicule spermatique sont, pour un même stade de la spermatogenèse, de nombre extrêmement variable ; c'est dire que la population cellulaire oscille dans de larges limites, d'un sujet à l'autre, chez des hommes de même âge. En thèse générale, cette population est plus dense chez les sujets jeunes que chez les sujets âgés. Le fait est également net sur les testicules ectopiques : les noyaux sertoliens, ici stratifiés sur quatre ou cinq couches, se réduisent ailleurs à une assise unique.

On sait, d'autre part, que générations et formes cellulaires se succèdent, dans le tube séminipare, à la façon d'une onde hélicoïdale, de longueur déterminée, pour une espèce donnée. Dans l'étendue d'une onde, on distingue une série de combinaisons cellulaires absolument fixes, et chaque combinaison se répète à des distances égales (longueur d'onde). Pour un stade donné de la spermatogenèse, pour les divisions de maturation par exemple, il existe une combinaison cellulaire, et il n'en existe qu'une seule. Dans l'espèce humaine, il n'en va pas de même que chez les Rongeurs. Les associations cellulaires qui coexistent avec les mitoses spermatocytaires diffèrent les unes des autres ; elles se rapportent à cinq types, au moins ; j'ai dit autrefois qu'il fallait probablement chercher dans l'exercice plus ou moins fréquent de la fonction sexuelle la raison de cette perturbation dans le rythme du processus.

Les cellules sexuelles sont le siège d'anomalies et de dégénérescence. Anomalies compatibles avec une évolution ultérieure de l'élément, dégénérescences qui provoquent tôt ou tard la mort de la cellule, s'associent parfois sur un même élément. Elles sont d'autant plus nombreuses qu'on approche davantage du terme du cycle cellulaire, et elles s'observent avec une fréquence inusitée chez certains sujets.

Quel que soit le mode auquel elle se rapporte, la dégénérescence cellulaire intéresse une cellule isolée au sein du revêtement ; cette cellule meurt sur place ou se desquame dans la lumière du canalicule ; d'autres fois, elle porte sur tout un groupe d'éléments voisins ; elle peut même frapper un secteur plus ou moins étendu du revêtement canaliculaire.

Dans ces deux derniers cas, les cellules dégénérées finissent par se détacher de la paroi propre ; elles tombent dans la cavité du canalicule, encore unies les unes aux autres ; elles cheminent dans un segment du canalicule situé en avant du point lésé ; elles s'y désagrègent ; d'autres fois, elles s'y arrêtent à la façon d'un embolus, et elles peuvent altérer mécaniquement le revêtement du secteur où s'effectue leur stagnation.

B. — Mais les variations du testicule humain ne sont pas seulement des variations cellulaires, qui portent sur une cellule ou sur un groupe de cellules. Ces variations peuvent intéresser un canalicule tout entier.

Au début du développement, le testicule est formé de tubes d'aspect identique. A l'instauration de la maturité sexuelle, comme à l'approche de la vieillesse, quand cette vieillesse a le temps de se manifester, et elle se manifeste pour le testicule à un âge assez différent, on est frappé de ce fait que les tubes séminipares n'évoluent pas simultanément.

A l'époque de la pré-spermatogenèse, les cellules sexuelles se différencient sur quelques tubes alors que la plupart des canalicules gardent le type de la pré-puberté : ces canalicules sont revêtus d'éléments isomorphes qui sont les *cellules folliculeuses*, les *petites cellules épithéliales* du stade d'unification.

La proportion des tubes spermatogènes et des tubes infantiles se renverse bientôt ; les canalicules de ce dernier type deviennent l'exception ; ils disparaissent finalement en se transformant en canalicules féconds.

Pendant la maturité sexuelle, et cela parfois dès la vingtième année, des canalicules entrent en régression, et leur nombre s'accroît avec l'âge du sujet. Cette régression se manifeste de deux façons ; tantôt la lignée séminale disparaît seule ; le canalicule fécond se transforme en un canalicule stérile, revêtu exclusivement d'éléments sertoliens. D'autres fois, les altérations du canalicule portent initialement sur la paroi propre ; cette paroi perd sa structure lamelleuse et s'épaissit irrégulièrement ; la lumière du canalicule s'aplatit et s'efface à mesure que l'épithélium testiculaire entre en collapsus. Au tube creux, tapissé d'un revêtement épithélial, succède un cordon plein ; ce cordon fibreux, dépourvu de noyaux, occupe moins d'étendue que le canalicule auquel il succède et dont il occupe la place. L'atrophie de ce canalicule laisse le champ libre pour le développement des canalicules et du tissu conjonctif voisins.

L'involution du canalicule est donc indépendante de l'involution des canalicules voisins ; elle est comparable aux phénomènes d'atrésie, d'observation si fréquente au niveau de l'ovaire.

A l'approche de la vieillesse, le processus spermatogénétique est plus irrégulier encore qu'à l'époque de la maturité sexuelle. Nombre des canalicules, qui jusqu'alors avaient échappé à l'involution, voient leurs éléments sexuels s'arrêter dans leur évolution. Les spermatozoïdes d'abord, les spermatocytes plus tard, les spermatogonies enfin, cessent de se différencier ; ils cessent de se différencier dans l'ordre inverse de leur genèse. Les noyaux des diverses générations sexuelles paraissent souvent plongés dans un cytoplasme indivis et la résorption de ces éléments est si irrégulière que souvent les noyaux des spermies persistent les derniers, sur les canalicules en collapsus, à côté d'éléments sertoliens. Chez nombre de sujets, d'ailleurs, le testicule demeure fécond, même au terme de la vieillesse, et ce fait, rapproché de beaucoup d'autres, montre assez le caractère individuel du testicule humain.

C. — Sur le testicule ectopique qui passe prématurément de la jeunesse (stade d'unification cellulaire) à

la sénilité, sans période intercalaire de maturité, les phénomènes d'involution sont particulièrement fréquents et particulièrement précoces. Ces phénomènes étaient remarquables, sur un sujet de quarante-cinq ans que j'ai eu l'occasion d'étudier ; chez lui, il n'était pas un canalicule qui possédât une lumière ; l'élément épithélial était disparu ou en voie de disparition ; nombre des canalicules étaient réduits à un cordon fibreux, plus ou moins dépourvu d'éléments cellulaires ; nombre d'entre eux étaient disparus, comme le montrait l'espacement anormal des canalicules en régression.

Tous les canalicules sont-ils appelés à se résorber, comme se résorbent tous les ovisacs, sur l'ovaire sénile ? Je ne saurais l'affirmer, mais il est légitime de supposer qu'une prolongation de la vie permettrait la disparition complète des canalicules testiculaires. Un nodule de tissu fibreux serait le terme ultime de l'atrophie du testicule, comme il est le terme de l'atrophie ovarique (1).

Bien que soumis aux mêmes conditions de milieu, les canalicules testiculaires, pendant la majeure partie de l'existence, manifestent donc, les uns vis-à-vis des autres, une certaine indépendance, et j'ai insisté, autrefois, sur ce caractère individuel du testicule humain. C'est seulement avant la puberté et au terme de la vieillesse, que le testicule revêt une parfaite uniformité de structure dans tous ses canalicules. L'âge paraît donc, alors, exercer sur la glande une influence prépondérante, une influence qui prime celle de tout autre facteur, et c'est aussi aux termes extrêmes de la vie que les caractères de la personnalité physique et morale sont le moins accusés.

(1) Comme nous l'avons noté autrefois, le testicule ectopique évolue d'une façon très particulière; à sa jeunesse succède une vieillesse précoce, sans période intercalaire de maturité. Il saute donc une étape de son évolution, et celle-là même qui donne à l'organe sa structure caractéristique et sa valeur fonctionnelle. Mais cette abréviation du développement ne saurait être comparée à ces ontogenèses condensées, qui sont d'observation courante en embryologie.

La condensation porte en effet sur des stades préliminaires qui peuvent être omis sans inconvénient, puisqu'ils n'altèrent en rien la structure définitive et la valeur fonctionnelle de l'organe considéré. Que l'amnios procède d'une ébauche pleine ou creuse, il constitue toujours un sac, de structure toujours identique.

SYNTHALINE ET GLYKHORMENT

PAR

Henry SCHWAB

I. **Synthaline.** — Plus d'un an s'est écoulé depuis la découverte par Frank d'un nouveau médicament du diabète, la synthaline, médicament qui a semblé, à un moment, devoir détrôner l'insuline.

Au point de vue chimique, la nature de cette substance, jusqu'ici restée secrète, a été enfin divulguée au Congrès des pharmacologistes allemands de Wurzburg ; il s'agit d'une décaméthylènediguanidine

$$\begin{matrix}NH \\ NH^2\end{matrix}\!\!>C-NH-(CH^2)^{10}-NH-C\!\!<\!\!\begin{matrix}NH \\ NH^2\end{matrix}$$

obtenue par voie synthétique et dont les constantes ainsi que celles de ses dérivés ont été publiées en détail dans deux articles récents, l'un de Langenecker, l'autre de Dale.

Au point de vue clinique, de très nombreux documents ont été publiés, qui montrent que si les opinions sont divisées, l'impression d'ensemble reste optimiste.

Tout d'abord on peut dire que les avis sont unanimes en ce qui concerne ses effets *per os* ; l'unanimité s'est faite sur son action favorable sur la glycosurie (sauf dans les périodes de coma), son effet initial hyperglycémiant (réaction paradoxale de Strauss), ses propriétés cumulatives (propriétés que possèdent toutes les guanidines) et enfin sur les phénomènes d'intolérance auxquels elle donne lieu. L'accord semble être beaucoup moins parfait en ce qui concerne les effets de la synthaline sur la glycémie, sur la diminution de la quantité des urines et enfin sur l'augmentation de poids.

Il en est de même de l'efficacité de ce remède dans le diabète infantile qui reste discutée. C'est ainsi que Richter, Priesel et Wagner n'ont obtenu aucun succès, tandis que Umber, Thœnes, Schwab ont pu constater un effet réellement favorable dans cette forme de diabète.

L'argument le plus valable contre l'emploi de la synthaline reste sa toxicité et surtout son effet nocif sur le foie. Adler a vu apparaître de l'ictère au cours du traitement à la synthaline. De même Jacobi et Brüll ainsi que Szczezelik.

Adler, Mosler et Feuereisen, Simola, Morawitz ont trouvé de l'urobilinogène dans les urines des sujets soumis à cette médication.

Staub, Hornung ont constaté la présence de

lésions hépatiques, après une administration prolongée chez divers animaux. Staub va même jusqu'à conclure que la synthaline est inutile dans le traitement du diabète.

Pour Bertram, il ne s'agirait pas d'un médicament ménageant le pancréas, comme c'est le cas pour l'insuline. L'effet de la synthaline résiderait dans une mobilisation de l'hormone pancréatique. Zunz et La Barre viennent de confirmer récemment cette manière de voir. Simola, ainsi que Grassheim et Petow, considérant que le diabète est une maladie de longue durée, redoutent l'apparition de lésions organiques sérieuses au cours d'un traitement synthalinique prolongé. V. Noorden, tout en constatant que les effets de la synthaline sont analogues à ceux de l'insuline, trouve que la dose curative est trop rapprochée de la dose nocive et que la zone maniable est peu étendue ; enfin il y a de notables différences de tolérance d'un individu à l'autre.

D'autres auteurs, et non les moindres, sont d'un avis différent. Tel Umber qui emploie couramment la synthaline aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte et qui a pu constater l'augmentation de poids. Quant à l'effet toxique sur le foie, Umber prétend avoir très fréquemment trouvé de l'urobilinogène dans les urines des diabétiques. Ces résultats plutôt favorables sont probablement dus à ce que les doses utilisées sont moins élevées que celles préconisées par Frank.

D'autre part, d'après Umber, la synthaline est contre-indiquée dans les complications chirurgicales du diabète et dans le coma diabétique. Pour Richter, qui se sert surtout de la synthaline chez les diabétiques entre quarante et cinquante ans ayant peu de sucre, ni les enfants ni les tuberculeux ne seraient justiciables de ce traitement. Strauss n'a pas eu d'échec en se servant de doses moyennes : 20 à 25 milligrammes, tous les deux jours. Weiss trouve que les résultats cliniques sont plus favorables que ceux obtenus par l'expérience sur les animaux, tout en reconnaissant que la synthaline n'est pas sans inconvénients. Frank, dans sa dernière communication, préconise la synthaline surtout pour le traitement des formes moyennes du diabète des gens âgés. Il recommande de prescrire ce médicament pendant trois à quatre semaines, puis de cesser pendant huit à dix jours. Enfin, récemment, une néosynthaline aurait été préparée avec laquelle les phénomènes d'intolérance seraient atténués.

Je me permettrai de joindre à ces avis l'opinion du grand spécialiste américain Joslin, qui dans une communication privée de juin 1927, m'écrivait : « *Although it is not in the same class with Insulin, it does hold out hope forthe future.* »

En ce qui concerne l'acétonurie, Thill aurait pu la faire disparaître, mais seulement dans 50 p. 100 des cas. D'autre part, Lindemann, Rostocki ainsi qu'Umber préconisent l'association insuline-synthaline. Zinn constate un grand progrès dans le traitement du diabète, depuis que la synthaline peut suppléer l'insuline. Pour lui, les phénomènes d'intolérance ne sont pas proportionnels à la dose, mais se produisent irrégulièrement.

Moi-même, après quatorze mois de traitement à la synthaline, j'arrive aux conclusions suivantes. La synthaline doit être administrée avec précaution en se servant de doses modérées (deux fois 10 milligrammes ou une fois 25 milligrammes, tous les deux jours) ; on arrive ainsi à bien faire supporter cette médication par les malades. Le traitement préconisé par Frank comporte des doses trop fortes. Sont justiciables de ce traitement : les formes légères du diabète dans lesquelles le malade ne veut pas s'astreindre à suivre le régime ou encore dans les formes moyennes, surtout après quarante-cinq ans.

Cette médication ne s'adresse pas aux tuberculeux diabétiques, ni aux complications chirurgicales du diabète, ni au coma. De même, il faut exclure les diabétiques souffrants d'une affection hépatique. La synthaline peut rendre de précieux services au cours du diabète infantile. Quant aux cures mixtes synthaline et insuline, elles sont difficilement réalisables en clientèle, à cause des dangers d'hypoglycémie.

En procédant comme je l'ai dit plus haut, je n'ai jamais vu apparaître l'urobilinogène dans les urines ni de la jaunisse. J'ai vu fréquemment une augmentation de poids, parfois aussi forte que celle obtenue par l'insuline.

Certains auteurs insistent sur la dépression nerveuse qui se manifeste au cours du traitement à la synthaline. Ces états sont dus à l'administration de trop fortes doses. En se servant de doses moyennes, on peut quelquefois voir apparaître un véritable état d'euphorie, comme au cours du traitement à l'insuline.

L'introduction de la synthaline dans l'arsenal thérapeutique contre le diabète constitue un progrès à la fois parce qu'elle peut suppléer l'insuline, et parce qu'elle nous ouvre de nouveaux horizons pour l'avenir.

II. **Glykhorment.** — Lorsque le glykhorment fut préconisé pour la première fois par von Noorden, j'avais attiré l'attention de nos lecteurs par une courte note sur le traitement du diabète au moyen d'une substance soi-disant préformée dans l'organisme, avec laquelle von Noorden et Pulfer avaient obtenu de bons résultats. Moi-même, j'avais à ce moment confirmé ces résultats. En effet, les observations du début m'avaient paru favorables. Mais dès l'au-

tomne 1927, les résultats obtenus avec le glykhorment étaient devenus franchement mauvais. Sur ma réclamation, on me procura un produit d'une nouvelle série (330), qui se montra de nouveau très efficace. Les observations cliniques concordaient absolument avec celles obtenues au cours du traitement à la synthaline: effets cumulatifs du médicament, diminution lente de la glycosurie, et surtout concordance absolue en ce qui concerne les phénomènes d'intolérance, tels que constipation ou diarrhée, lourdeurs d'estomac. Deux fois il y eut apparition d'urticaire, fait qui n'a jamais été observé avec la synthaline, et qui doit probablement être attribué à l'extrait d'organe contenu dans la préparation.

Malgré les publications favorables de Sandmeyer et de M. Labbé, le glykhorment n'a eu qu'un avenir très court. L'accueil qu'on a fait à cette substance en Europe a été très réservé, et cela à cause des résultats inégaux. Falta a constaté l'effet nul du glykhorment. Van der Velden a vu l'aggravation du diabète au cours du traitement au glykhorment. Strauss dit que ce produit n'est pas dépourvu de tout effet. Rostocki et Weiss déplorent qu'on ait lancé un médicament avec tant de publicité sans l'avoir essayé d'une façon sérieuse.

Toutes ces publications ont été faites jusqu'à la fin du mois d'octobre 1927. Mais le 22 octobre 1927, à la séance des médecins allemands de Prague, Wiechowski a annoncé qu'au cours de recherches effectuées dans son laboratoire on avait pu trouver le principe actif du glykhorment. Cette substance aurait la même composition élémentaire, même poids moléculaire, mêmes propriétés et mêmes effets que la décaméthylènediguanidine ou synthaline de Frank.

Le 3 décembre 1927, Dale a publié dans le *British medical Journal* le résultat de ses recherches concernant la substance active du glykhorment. Il est arrivé aux mêmes conclusions que l'école de Prague : le glykhorment contient soit de la synthaline elle-même, soit une substance tellement proche de celle-ci qu'elle ne peut pas en être différenciée par les méthodes chimiques et physiologiques.

Là-dessus, von Noorden s'est séparé du chimiste Meissner qui préparait le glykhorment et qui lui avait assuré que le produit ne contenait pas de synthaline. Tout récemment enfin, le chimiste Schott et le pharmacologue Junkmann de la maison Kahlbaum ont pu trouver, du chlorhydrate de synthaline dans les tablettes de glykhorment.

De même, Bischoff, chimiste assermenté, a conclu que le glykhorment est un mélange de synthaline avec un substratum organique. Le professeur Thoms, de l'Institut pharmacologique de Berlin, a été amené également aux mêmes conclusions. La rédaction de la *Schweiz. med. Wochenschrift* parle de falsification grossière. Les tribunaux sont saisis.

Ce qui dans cette question intéresse avant tout le médecin, c'est d'être informé qu'il est probable que les tablettes de glykhorment contiennent de la synthaline et qu'il sait à se garder d'administrer ce médicament à des malades ne supportant pas la synthaline. Quoi qu'il en soit, nous pouvons affirmer avec Biedl que le glykhorment a eu un passé court et qu'il n'aura pas d'avenir.

Bibliographie. — I. Synthaline.

ADLER, *Klinische Wochenschrift*, n° 11, 1927.
BERTRAM, *Klin. Wochenschrift*, 1928, p. 184
British Medical Journal, septembre 1927.
FRANK, 7. *Stoffwechselkongress*, Wien, 4-7 octobre 1927.
7. *Tagung d. Deutschen Pharmacol. Ges.* Würzburg, 21-23 septembre 1927. Verlag Vogel, p. 33.
GRASSHEIM et PETOW, *Klin. Wochenschrift*, n° 35, 1927.
HORNUNG, *Klin. Wochenschrift*, n° 2, 1928.
JACOBI et BRULL, *Mediz. Klinik*, n° 27, 1927.
JANSEN et BAUER, *Münchner Med. Wochenschrift*, n° 11, 1927.
LINDEMANN, *Klinische Wochenschrift*, n° 31, 1927.
MORAWITZ, *Münchner Med. W.*, n° 14, 1927.
MOSLER et FEUERREISEN, *Deutsche Med. W.*, n° 17, 1927.
VON NOORDEN, *Zeitschrift f. ärztliche Fortbildung*, n° 23, 1927.
PRIESEL et WAGNER, *Klin. Wochenschrift*, n° 19, 1927.
RATHERY, *Paris médical*, 1927, n° 39; *C. R. Soc. biol.*
RICHTER, *Verein f. innerre Med. u. Kinderheilkunde*, séance du 30 mai 1927. Ref. *D. m. W.*, n° 27, 1927.
ROSTOCKI, *Klin. Wochenschrift*, n° 41, 1927.
SAVY, *Soc. méd. hôp. Lyon*, 26 avril 1927.
SCHWAB (H.), *Bull. Société de thérapeutique*, 9 mars 1927.
SIMOLA, *Klin. Wochenschrift*, n° 40, 1927.
STRAUB, 7. *Stoffwechselkongress*, Wien, 4-7 octobre 1927.
STAUSS, *Therapie der Gegenwart*, n° 11, 1927.
SZCZEZELIK, *Wiener klin. Wochenschrift*, n° 34, 1927.
THOENES, *Klin. Wochenschrift*, n° 3, 1928.
UMBER, *Deutsche Med. Wochenschrift*, n° 27, 1927.
WEISS, *Klinische Wochenschrift*, n° 48, 1927.
ZINN, *D med. W.*, n° 27, 1927.

. — Glykhorment.

BIEDL, *Verein Deutscher Aerzte*, Prag, séance du 22 octobre 1927.
DALE, *British Med. Journal*, 3 décembre 1927.
JACOBY, *Deutsche Med. Wochenschrift*, n° 52, 1927.
LABBÉ (M.), *Bull. de l'Académie de médecine*. Séance du 25 octobre 1927
LANGENECKER, *Klinische Wochenschrift*, n° 47, 1927, et n° 4, 1928.
VON NOORDEN, *Zeitschrift f. ärztl. Fortbildung*, n° 23, 1927.
PULFER, *Münchner Med. Wochenschrift*, n° 23, 1927.
SANDMEYER, *Klinische Wochenschrift*, n° 39, 1927.
SCHWAB (H.), *Paris médical*, n° 33, 1927.
Schweizerische Mediz. Wochenschrift, n° 48, 1927.
7. *Stoffwechselkongress*, Wien, 4-7 octobre 1927. — Discussion : FALTA, VAN DER VELDEN, ROSTOCKI et WEISS et STRAUSS.
STRAUSS, *Therapie der Gegenwart*, n° 11, 1927.
WIECHOWSKI, *Verein D. Arezte*. Prag, 22 octobre 1927.
WOLFF (P.), *Deutsche Med. Wochenschrift*, n° 20, 1927, et n° 2, 1928.

Le Gérant : J.-B. BAILLIÈRE. 5760-28. — CORBEIL. IMPRIMERIE CRÉTÉ.

REVUE ANNUELLE

LA SYPHILIS EN 1928

PAR

G. MILIAN et **L. BRODIER**

Médecin de l'hôpital Saint-Louis. Ancien chef de clinique de la Faculté de Paris.

Notions étiologiques. — La syphilis *continue à progresser* dans la région parisienne. Burnier (1), au dispensaire de la clinique dermato-syphiligraphique, a relevé 451 cas de syphilis récente en 1925 et 490 cas en 1926. Parmi ces derniers cas, 56 p. 100 ont été contractés avec des prostituées racolant sur la voie publique, et 11 p. 100 avec des femmes de maisons de tolérance. Une autre statistique, dressée par Bizard (2), concerne les cas de syphilis récente observés, de 1917 à 1926, chez les prostituées de la région parisienne ; l'auteur n'a relevé que 26 cas chez les femmes de maisons de tolérance, contre 4 361 cas chez les autres prostituées. Enfin, Thibaut (3), à la policlinique de Louste, a noté que, sur 58 chancres syphilitiques, 4 seulement avaient été contractés dans les maisons de tolérance ; aussi est-il d'accord (4) avec Bizard, Carle (5) et Mlle Zwiller (6) pour considérer le maintien de ces maisons comme utile à la prophylaxie sociale de la syphilis.

La **syphilis acquise de l'enfance** n'est pas très rare. Milian et Delarue (7) en ont observé un exemple chez une fillette âgée de six ans, vraisemblablement contaminée par sa mère. Hudelo (8) a soigné un enfant infecté, à l'âge de deux ans et demi, probablement au niveau de la région anale, par l'amant de sa mère. P. Michon (9) a vu deux enfants contaminés, à la joue, par le baiser de leurs parents. P. Fernet (10) a fait une étude d'ensemble de cette syphilis acquise infantile : l'infection débute, le plus souvent, par un chancre extragéuital, sauf le cas de contamination par un objet de toilette ou à la suite d'un attentat criminel ; elle présente les mêmes symptômes et réclame le même traitement que la syphilis de l'adulte.

(1) *Bull. de la Soc. franç. de derm. et de syph.*, 10 février 1927, p. 108.

(2) Statistique des cas de syphilis observés dans les maisons de tolérance de la région parisienne, de 1917 à 1926 (*Ibid.*, 10 février 1927, p. 106).

(3) *Ibid.*, 10 février 1927, p. 108.

(4) Hygiénistes et moralistes (*Rev. franç. de derm. et de vénéréol.*, avril 1927, p. 218).

(5) Un supplément d'informations (*Ibid.*, novembre 1927, p. 547).

(6) La question du maintien des maisons de tolérance (*Ibid.*, novembre 1927, p. 555).

(7) Syphilis acquise chez un enfant de six ans (*Bull. de la Soc. franç. de derm. et de syph.*, 7 juillet 1927, p. 433).

(8) *Ibid.*, 7 juillet 1927, p. 435.

(9) Du danger familial et social de certaines syphilis (*Réun. dermatol. de Nancy*, 8 juillet 1927).

(10) La syphilis acquise de l'enfant (*Paris méd.*, 5 mars 1927, p. 233).

On ne connaît pas encore la place exacte que les divers tréponèmes et spirochètes doivent occuper dans la **classification** zoologique. Noguchi et Brumpt considèrent le *Treponema pallidum* comme un protozoaire monomorphe, spiralé, ayant environ 4 à 14 µ de long et 0 µ 20 à 0 µ 23 de large, présentant environ 10 spires. Quelques syphiligraphes (11) ont décrit certains aspects polymorphes du tréponème de la syphilis. Jansion et Pecker (12) ont donné un aperçu critique de ces travaux, dont aucun n'a encore été confirmé. Le seul fait démontré est la présence de granules ou corpuscules, dits « granules de Leishmann », dont la signification est, d'ailleurs, contestée : tandis que Marchoux les considère comme des produits de dégénérescence, Leishmann les assimile à des spores.

D'autre part, les expériences de Levaditi (13) tendent à faire attribuer un cycle évolutif au *Treponema pallidum.* Chez le lapin, l'inoculation sous-scrotale de ganglions lymphatiques apparemment dépourvus de tréponèmes, occasionne brusquement l'éclosion de nodules syphilomateux très riches en parasites ; il est vraisemblable que le tréponème représente une des phases du cycle évolutif du virus syphilitique et que ce cycle comporte une autre forme pré-spirochétienne, invisible ou difficile à déterminer.

La question de la **dualité du virus syphilitique** est toujours en suspens. François-Dainville et Lançon (14) ont relaté un nouveau cas de tabes coexistant, chez le même malade, avec des syphilides cutanées secondaires ; ce malade avait vécu, pendant deux ans, avec une femme atteinte de syphilides cutanées et on peut admettre, conformément à l'hypothèse émise par Milian, une superinfection, par un virus dermotrope, du malade infecté, une première fois, par un virus neurotrope. D'après Cl. Simon (15), les théories concernant la pluralité des virus syphilitiques ne paraissent pas démontrées : les arguments cliniques sont insuffisants et les arguments de laboratoire sont passibles des critiques les plus sérieuses, depuis qu'on connaît mieux la spirochétose spontanée du lapin.

Période primaire. — Plusieurs observations de chancres à **incubation prolongée** ont été publiées : J. Montpellier (16) a noté une incubation de soixante-trois jours, et imputé ce retard dans l'apparition du

(11) P. Gastou, Le polymorphisme de l'agent de la syphilis (*Revue de path. comparée*, 5 février 1926, p. 141).

(12) Polymorphisme et évolution du tréponème. Aperçu critique (*Paris médical*, 5 mars 1927, p. 230).

(13) C. Levaditi, R. Schœn et V. Sanchis-Bayarri, Le cycle évolutif du *Treponema pallidum* (*Bull. de l'Acad. de méd.*, 26 juillet 1927, n° 30, p. 1491).

(14) Coexistence, chez un même malade, de tabes et de syphilides cutanées secondaires, avec réactions sérologiques négatives (*Bull. de la Soc franç. de derm. et de syph.*, 7 avril 1927, p. 216).

(15) Le problème de la pluralité des virus syphilitiques (*Bulletin médical*, 27-30 juillet 1927, p. 876).

(16) Chancre syphilitique retardé, incubation de soixante-trois jours (*Bull. de la Soc. franç. de derm. et de syph.*, 13 janvier 1927, p. 31)

chancre à l'application prophylactique d'une pommade au calomel. Valverde (1) a cité une incubation de trente-deux jours, une autre de trente-neuf jours et une troisième de soixante-huit jours.

Kitchevatz (2) a recherché la **présence des tréponèmes dans le chancre** syphilitique, au cours du traitement par l'arsenic ou le mercure. L'amélioration clinique du chancre n'est pas parallèle à la disparition des tréponèmes ; ceux-ci persistent pendant près d'un mois dans le chancre. Il est même vraisemblable qu'ils peuvent persister, en dépit du traitement, pendant un temps beaucoup plus long à la « place du chancre », comme l'enseigne Milian.

Périodes secondaire et tertiaire. — J. Delalande (3) a étudié les **roséoles de retour** et les **roséoles retardées.** La roséole de retour n'est qu'une récidive de roséole chez un syphilitique insuffisamment traité ; elle survient, d'ordinaire, au cours de la première année de l'infection ; les macules en sont généralement plus discrètes et plus larges que celles de la roséole régulière ; elles tendent, en outre, à se grouper en forme d'anneaux ou de demi-cercles. La roséole de retour peut récidiver jusqu'à cinq et même dix fois. Par contre, la roséole retardée a les mêmes caractères cliniques et la même évolution que la roséole régulière ; elle apparaît de trois à neuf mois après le chancre ; elle est l'apanage presque exclusif des syphilis traitées par les arsénobenzènes.

Lortat-Jacob et Poumeau-Delille (4) ont observé un cas de **syphilides** papuleuses secondaires à **topographie zoniforme**, sur la partie latérale droite du thorax, accompagnées d'une adénopathie axillaire droite et de lymphocytose rachidienne. L'adénopathie et la lymphocytose, analogues à celles qu'on constate dans le zona, témoignaient, d'après ces auteurs, d'une atteinte du système nerveux et méningé. Toutefois, P. Chevallier (5) pense que l'artérite explique la topographie zoniforme de l'éruption, tandis que Milian (6) fait intervenir une simple embolie tréponémique. La présence d'une adénopathie dans le territoire correspondant à une syphilide secondo-tertiaire est rare, mais elle a été plusieurs fois signalée, en particulier par Balzer et par J. Nicolas (7).

La **syphilide pigmentaire** cervicale a été étudiée par Wahl (8). Le plus souvent, elle affecte le type réticulé ; plus rarement, elle se présente sous forme d'une nappe pigmentaire parsemée de rares îlots achromiques. Wahl distingue : 1° une forme fruste ; 2° une forme étendue à la partie supérieure du thorax ; 3° une forme généralisée ; 4° une forme disséminée sur plusieurs régions du corps. On admet aujourd'hui que la syphilide pigmentaire n'est qu'un cas particulier de leucomélanodermie.

Chez une jeune femme atteinte de syphilis secondaire asthéniante, Spillmann (9) a observé une hyperchromie de la face, à type de chloasma, qui disparut presque complètement sous l'influence du traitement novarsénobenzolique associé à l'opothérapie surrénalienne.

Milian (10) a attiré l'attention sur la présence de **taches mélaniques** associées ou même juxtaposées à des lésions de **leucoplasie** buccale, la syphilis pouvant fabriquer du pigment dans la bouche comme elle le fait dans la peau.

Chez un Hindou à la période secondaire de la syphilis, P. Noël (11) a vu les syphilides prédominer au niveau d'un *tatouage* bleu, exécuté trois mois avant l'apparition du chancre ; ce fait est exceptionnel dans les pays où les tatouages sont de règle.

Dans un cas relaté par Jeanselme, Lefèvre et Bureau (12), une jeune femme présentait, en même temps, une **alopécie** généralisée, des **syphilides lichénoïdes** réparties en groupes de huit à dix éléments, et des **adénopathies** cervicales **fistulisées.** J. Nicolas (13) a également observé, chez une jeune fille atteinte de syphilis secondaire, une adénopathie cervicale suppurée, dont la nature tuberculeuse fut expérimentalement démontrée et qui guérit par le traitement arsénobenzolique. Ces **adénopathies tuberculeuses de la période secondaire** ne sont pas rares, d'après Milian (14) ; elles étaient plus fréquentes autrefois, lorsque le traitement antisyphilitique était peu actif ; on les observe surtout chez les syphilitiques non traités. Dès 1902, Milian a prouvé leur nature tuberculeuse, par l'inoculation au cobaye, et montré qu'elles guérissent par le traitement mercuriel, seul utilisé à cette époque.

La coexistence de l'alopécie, de la syphilide pigmentaire, et des syphilides lichénoïdes est due, d'après Milian, à ce que ces accidents se manifestent à la même époque de l'infection, immédiate-

(1) Note sur l'incubation prolongée du chancre syphilitique (*Ann. des mal. vén.*, septembre 1927, p. 678).

(2) Recherche des tréponèmes dans le chancre syphilitique au cours du traitement spécifique (*Ann. de derm. et de syph.*, août-septembre 1927).

(3) Roséoles de retour et roséoles retardées (*Paris médical*, 5 mars 1927, p. 236).

(4) Un cas de syphilis zoniforme (*Bull. de la Soc. franç. de derm. et de syph.*, 10 novembre 1927, p. 723).

(5) *Ibid.*, 10 novembre 1927, p. 725.

(6) *Ibid.*, 10 novembre 1927, p. 725.

(7) *Ibid.*, 10 novembre 1927, p. 725.

(8) La syphilide pigmentaire du cou (*Paris médical*, 5 mars 1927, p. 240).

(9) Hyperchromie de la face, à type de chloasma, au cours d'une syphilis secondaire asthéniante (*Réunion dermat. de Nancy*, 26 janvier 1927).

(10) MILIAN et LENORMAND, Leucoplasie et taches mélaniques associées sur la muqueuse buccale (*Bull. de la Soc. franç. de derm. et de syph.*, 9 juin 1927, p. 401). — Leucoplasie interdentaire jugale légère ; une tache mélanique juxtaposée (joue droite) ; une ligne pigmentée interdentique légère et gauche (joue), avec leucoplasie plus légère encore (*Ibid.*, 7 juillet 1927, p. 432).

(11) Syphilis secondaire et tatouage (*Bulletin médical*, 27-30 juillet 1927, p. 885).

(12) Syphilides lichénoïdes, alopécie généralisée et adénopathies cervicales fistulisées (*Bull. de la Soc. franç. de derm. et de syph.*, 10 décembre 1927).

(13) *Ibid.*, 10 décembre 1927.

(14) *Ibid.*, 10 décembre 1927.

ment après le chancre. La tache de roséole fait tomber les cheveux, d'où la forme en clairières de l'alopécie ; elle fait disparaître le pigment cutané, d'où la forme en médaillons de la syphilide pigmentaire ; elle appelle, enfin, le bacille tuberculeux, d'où la forme groupée des syphilides lichénoïdes.

Gougerot et Cohen (1) ont envisagé les relations des *chéloïdes* avec la syphilis. Ils distinguent : 1° des chéloïdes post-cicatricielles ; 2° des chéloïdes cicatricielles et péri-ulcéreuses ; 3° des chéloïdes associées au processus syphilitique gommeux et qui constituent les syphilides chéloïdiennes ou chéloïdo-gommeuses ; 4° des chéloïdes indépendantes des syphilides, chez des syphilitiques. D'après ces auteurs, la plupart des chéloïdes sur syphilis sont probablement dues à la tuberculose.

Audry (2), en 1926, a rangé l'**érythromélie** de Pick, ou acrodermatite atrophiante de Herxheimer, dans les endocrinides angioneurotrophiques de la syphilis ; cette étiologie endocrino-syphilitique de la dermatite chronique atrophiante est contestée par Pautrier (3), qui, dans deux cas, n'a relevé chez les malades aucun signe de syphilis acquise ou héréditaire.

Gougerot (4) a insité sur les **réveils de la syphilis** acquise latente, par le choc humoral d'une infection aiguë, qu'il s'agisse d'une grande infection telle que le rhumatisme articulaire aigu, ou d'une petite infection telle qu'une angine aiguë. Il admet, avec Milian, que le chancre mou papuleux et le chancre mou phagédénique sont dus à une localisation de la syphilis dans la chancrelle ou dans l'adénite qui accompagne celle-ci. Ces syphilis éveillées par une infection aiguë se fixent, de préférence, sur un organe que cette infection aiguë a l'habitude de léser. Gougerot (5) cite l'exemple d'un syphilitique méconnu, atteint de tabes fruste, chez qui un zona thoracique a déclenché la syphilis et l'a localisée sur le système nerveux, sous forme de paralysie faciale ; puis, tandis que le zona guérissait, la paralysie syphilitique s'étendait à toute la musculature extrinsèque de l'œil du même côté.

Sérologie. — Renaux et Rougé (6) obtiennent un *antigène* de conservation indéfinie, en épuisant à l'acétone la poudre de cœur de bœuf, qu'on met ensuite en tubes scellés. Michaëlides (7) remplace l'antigène de Bordet-Ruelens par 0cc,1 d'une dilution de bile au dixième dans l'eau physiologique. Prunel emploie un adjuvant « disperseur » destiné à neutraliser l'action floculante de certains sérums, et constitué par une dilution, à 1 p. 100, de sérum humain non syphilitique ; et il prend comme groupe hémolytique une émulsion de globules rouges de mouton additionnée d'une dilution d'acide acétique, à 1 p. 500, dans l'eau physiologique. Baneiu et Vatemann (8) considèrent cette **réaction de Prunell** comme plus sensible que celles de Bordet-Wassermann et de Meinicke.

Les sérologistes sont d'accord pour associer à la séro-réaction de Bordet-Wassermann une ou deux autres méthodes sérologiques (9). D'après Rubinstein, la réaction de Bordet-Wassermann est peu sensible dans la syphilis primaire et dans la syphilis latente ; l'opinion qui attribue une sensibilité plus grande au procédé de Hecht n'est pas toujours justifiée, surtout avec les extraits acétono-alcooliques couramment employés ; il y a lieu, enfin, de faire des réserves sur la spécificité absolue de cette réaction. Bernard et Van Bœckel (10) recommandent l'emploi simultané des réactions de Bauer-Hecht, de Stern, et de Bordet-Wassermann, exécutées chacune avec deux antigènes différents, choisis parmi ceux de Wassermann, de Bordet, ou de Noguchi.

Il existe, actuellement, un assez grand nombre de **procédés de floculation** directe (Meinicke, Sachs-Georgi, Vernes, Kahn, etc.) ; mais les efforts des sérologistes sont dirigés vers les **procédés d'opacification**, qui mettent rapidement en évidence le complexe globulines + lipoïdes. Rubinstein (11) a étudié plus spécialement le **procédé d'opacification de Meinicke**. Il n'y a aucune différence essentielle entre les phénomènes intimes de floculation et ceux de fixation, mais on n'a pu encore obtenir l'équivalence entre les résultats de la réaction de Bordet-Wassermann et ceux des réactions de floculation. Meinicke emploie des extraits acidifiés par l'acide benzoïque et y ajoute du baume de tolu pour intensifier le trouble du mélange sérum + extrait.

(1) Chéloïdes et syphilis (*Rev. franç. de dermat. et de vénéréol.*, mars 1927, p. 132).

(2) Endocrinides angioneutrophiques de la syphilis (*Ann. de derm. et de syph.*, juillet 1926).

(3) PAUTRIER et WEILL, Dermatite chronique atrophiante (Pick-Herxheimer) au stade de début (*Réunion dermat. de Strasbourg*, 16 janvier 1927). — A. GLASSER et Mlle ULLMO, Dermatite chronique atrophique (Pick-Herxheimer) (*Ibid.*, 16 janvier 1927).

(4) Syphilis viscérales éveillées par une infection aiguë ; processus aigu mixte, puis processus chronique mixte ou syphilitique (*Paris médical*, 5 mars 1927, p. 222).

(5) GOUGEROT, FILLIOL et MERKLEN, Apparition simultanée d'un zona thoracique gauche et d'une paralysie des septième, puis troisième, quatrième, sixième paires gauches chez un tuberculeux syphilitique tabétique. Éveil d'une syphilis latente par le zona (*Bull. de la Soc. franç. de derm. et de syph.*, 10 février 1927, p. 84).

(6) Antigène de conservation indéfinie pour le sérodiagnostic de la syphilis par la réaction de fixation (*Soc. belge de biol.*, 8 octobre 1927).

(7) *C. R. des séances de la Soc. de biol.*, 1927.

(8) La séro-hémofloculation de Prunell, sa sensibilité et sa spécificité dans la syphilis (*Ann. des mal. vén.*, octobre 1927, p. 721).

(9) TÉCHOUEYRES et Mlle PILLEMENT, Exposé des résultats obtenus par l'emploi de différentes méthodes sérologiques (Hecht, Wassermann et Vernes) (*Presse médicale*, 21 mai 1927, p. 641).

(10) De l'utilisation des « triades » de séro-réactions dans la syphilis (Bauer-Hecht, Stern, Wassermann) (*Bruxelles médical*, 27 février 1927, p. 550). — Note sur les réactions de Wassermann, de Bauer-Hecht et de Stern (*Ann. des mal. vénér.*, février 1927, p. 96).

(11) L'état actuel des méthodes employées pour le sérodiagnostic de la syphilis (*Presse médicale*, 2 février 1927, p. 149). — Procédé d'opacification de Meinicke (technique, interprétation, valeur clinique) (*Rev. franç. de dermat. et de vénéréol.*, novembre 1927, p. 532).

Rubinstein reconnaît au procédé de Meinicke un haut degré de spécificité, mais il lui reproche de donner parfois des résultats négatifs alors que les réactions colorimétriques sont positives. Il persiste à recommander l'association des trois méthodes colorimétriques de Bordet-Wassermann, de Hecht et de Jacobsthal.

Ch. Gaussen (1) a utilisé, pour la réaction de Bordet-Wassermann, une technique dérivée de la **méthode de Calmette et Massol** ; il se sert de l'antigène de Noguchi et emploie un système hémolytique anti-humain. La réaction ainsi pratiquée a, d'après lui, une sensibilité égale à celle de la réaction de Hecht.

Milian (2) a insisté sur la **valeur pratique de la réaction de Bordet-Wassermann.** Quand cette réaction est positive, elle est un signe certain de syphilis, la lèpre étant la seule autre maladie qui puisse donner une réaction positive. La réaction ne pèche jamais par excès, mais elle pèche souvent par défaut ; aussi est-il prudent de ne pas nier l'existence de la syphilis en présence d'une réaction négative ; d'ailleurs, une séro-réaction négative peut devenir positive sous l'influence de certaines infections ou d'un traitement arsenical.

La séro-réaction de Bordet-Wassermann est également, d'après Milian, un guide dans la thérapeutique de la syphilis. Quand les signes cliniques de l'infection ont disparu, le premier but thérapeutique à atteindre est de rendre négative la réaction. Celle-ci permet d'apprécier, dans une certaine mesure, les résultats obtenus par le traitement ou par la défense de l'organisme, surtout si on s'adresse à des réactions plus sensibles, telles que celle de Hecht ou, principalement, celle de Desmoulières.

Plusieurs faits de **séro-réactions négatives chez des malades atteints de syphilis secondaire** ont été signalés par Cl. Simon et Bralez (3), par François-Dainville et Lançon (4), et par Ch. Laurentier (5). Tandis que Sabouraud (6) n'a rencontré qu'un seul cas de syphilis secondaire avec séro-réactions négatives par toutes les méthodes, Hudelo et Rabut (7) déclarent que ce désaccord entre la clinique et la sérologie est assez fréquent au cours des récidives secondaires chez des malades traités.

Ce silence sérologique ne persiste, d'ailleurs, pas toujours indéfiniment. Une des malades citées par Pautrier (8), et qui avait eu des réactions sérologiques négatives à six reprises, malgré l'existence de plaques cutanéo-muqueuses hypertrophiques, a eu, un an plus tard, à l'occasion d'une nouvelle poussée de syphilides, des réactions sérologiques fortement positives et difficiles à réduire.

Sézary (9) a étudié les **poussées temporaires de la réaction de Bordet-Wassermann** dans la syphilis tardive, en rapport avec un réveil momentané de l'infection. Elles indiquent, le plus souvent, une lésion syphilitique viscérale en évolution, et nécessitent le traitement de la syphilis tertiaire.

D'autre part, Spillmann (10) a remarqué que, chez les syphilitiques anciens, le nombre des réactions positives s'accroît au début de février et atteint son maximum en avril. Ce fait est à rapprocher des statistiques dressées par Domon et Shimoda (11), lesquelles montrent que la durée d'incubation de la syphilis expérimentale chez le lapin est plus longue en hiver qu'au printemps et en été.

Traitement préventif. — Un traitement prophylactique peu intense n'empêche pas l'éclosion de la syphilis. Ce traitement n'est légitime, d'après P. Blum et P. Boyer (12), que si le partenaire est certainement syphilitique. Levaditi et Manin (13) ont recherché le mécanisme de l'action préventive du bismuth dans la syphilis expérimentale du lapin ; cette action est plus complète avec les dérivés insolubles qu'avec le Bi-élément. Ces dérivés bismuthiques insolubles peuvent conférer un état réfractaire, à la condition que les quantités administrées soient suffisantes et que le « potentiel métallique tissulaire » atteigne un certain niveau.

Cette condition semble difficile à réaliser en clinique. Marcel Pinard (14) cite le fait d'un malade qui, soigné pour des phénomènes nerveux par des injections de bismuth, s'exposa à la contagion et présenta un chancre syphilitique dans les délais ordinaires. La syphilis qui survient en dépit du traitement préventif est, parfois, d'autant plus dangereuse qu'elle est « décapitée ». Un malade observé par Fernet eut, six mois après un traitement préventif par le stovarsol, et sans chancre préalable, une

(1) Sur une nouvelle technique de la réaction de Wassermann, dérivée de la méthode de Calmette et Massol (*C. R. des séances de la Soc. de biol.*, 26 février 1927, p. 532).

(2) Valeur pratique de la réaction de Bordet-Wassermann (*Paris médical*, 14 mai 1927, p. 468).

(3) Séro-réactions négatives chez un malade atteint de syphilides papuleuses avec présence de tréponèmes (*Bull. de la Soc. franç. de derm. et de syph.*, 10 mars 1927, p. 180).

(4) *Loc. cit.*

(5) Syphilis cliniquement évolutives à sérologie muette (*Ann. de derm. et de syph.*, avril 1927, p. 213).

(6) *Bull. de la Soc. franç. de derm. et de syph.*, 7 avril 1927 p. 196.

(7) Syphilis secondaire avec sérologie négative (*Ibid.*, 7 avril 1927, p. 195).

(8) PAUTRIER, G. LÉVY et Mlle ULLMO, Évolution sérologique positive après traitement spécifique, d'une malade ayant eu initialement Bordet-Wassermann et Hecht négatifs avec absence de tréponème au niveau de lésions secondaires cutanéo-muqueuses (*Réun. dermat. de Strasbourg*, 13 nov. 1927).

(9) A. SÉZARY, J. PERNET et L. GALLERAND, Les poussées temporaires de la réaction de Bordet-Wassermann dans la syphilis tardive (*Presse médicale*, 2 juillet 1927, p. 833).

(10) Les positivités sérologiques printanières (*Réun. dermat. de Nancy*, juillet 1927).

(11) La variation saisonnière de la durée d'incubation de la syphilis du lapin. Étude statistique (*Acta dermat.*, février 1927)

(12) Quelques considérations sur la prophylaxie de la syphilis (*Bulletin médical*, 21-24 septembre 1927, p. 1063).

(13) Mécanisme de l'action préventive du bismuth dans la syphilis expérimentale (*C. R. des séances de la Soc. de biol.*, 23 juillet 1927, p. 655).

(14) M. PINARD, P. VERNIER et Mlle CORBILLON, Apparition d'un chancre syphilitique chez un malade traité par le bismuth, avant la contamination et pendant l'incubation (*Bull. de la Soc. franç. de derm. et de syph.*, 10 novembre 1927, p. 745).

myélite syphilitique. Une femme, traitée préventivement par Cl. Simon à l'aide du tréparsol, n'en eut pas moins, deux mois plus tard, une réaction de Bordet-Wassermann positive.

Aussi Milian (1) blâme-t-il une méthode qui laisse, pendant toute la vie, le patient et le médecin dans l'incertitude au sujet de l'existence de la syphilis, et qui est la cause d'embarras inextricables quand se posent, plus tard, les questions de mariage et de procréation. D'accord avec lui, la plupart des syphiligraphes réservent le traitement préventif aux cas exceptionnels, dont Queyrat (2) a cité un exemple, dans lesquels le médecin a la conviction morale que la contamination a eu lieu. Mais ce traitement ne doit pas consister en quelques injections d'arsénobenzène ou en quelques comprimés de tréparsol ; il doit être un véritable traitement d'attaque de la syphilis et consister en plusieurs séries d'injections intraveineuses d'arsénobenzène, terminées chacune par de hautes doses.

Agents thérapeutiques nouveaux. — Jeanselme et Burnier (3) ont obtenu de bons résultats de l'emploi du **thiosulfate double d'or et de potassium** en injections intraveineuses. Les propriétés tréponémicides de ce thiosulfate semblent inférieures à celles du novarsénobenzol et du bismuth et il provoque assez fréquemment de l'érythrodermie.

Kuslitchenko (4) a pratiqué des **injections de sous-salicylate de cadmium** en suspension dans la paraffine liquide; ces injections sont très douloureuses et n'offrent aucun avantage sur les médications classiques.

Levaditi (5) a recherché l'action curative de trente éléments, en injections intramusculaires, sur la syphilis expérimentale et la spirochétose spontanée du lapin ; sept seulement ont été trouvés actifs; ce sont : le **vanadium**, l'**arsenic**, le **tellure**, le **platine**, l'**or**, le **mercure**, et le **bismuth**.

Le même auteur a poursuivi ses travaux sur l'action curative du *tellure* (6) dans la syphilis expérimentale. A dose toxique, le Te-élément est un poison du système nerveux et du sang ; injecté dans les muscles, il donne lieu à un complexe protéo-métallique à tellure dissimulé. Il s'élimine par la respiration, la sueur, la bile, l'urine et les fèces. Ses inconvénients sont le dégagement du méthyl-tellurid par la voie respiratoire et une pigmentation spéciale de la peau. Il n'exerce une action curative sur la syphilis que s'il se trouve, dans les tissus, à un taux minimum de concentration que Levaditi dénomme « potentiel métallique tissulaire ». Les dérivés protéo-métalliques à l'aide desquels l'organisme assure la spitochétolyse sont vraisemblablement élaborés aux dépens de ces réserves métalliques tissulaires.

Chez l'homme, le tellure a été administré, par L. Fournier, Levaditi et Guénot (7), sous forme : de tellure métallique en suspension, à 20 p. 100, dans une solution glucosée ; de trioxyde de tellure, de biiodure de tellure, et d'iodo-tellurate de quinine ; ces trois derniers corps, en suspension huileuse à 10 p. 100. Le tellure a une action thérapeutique sur les accidents syphilitiques et sur la réaction de Bordet-Wassermann. Les injections provoquent une légère douleur et, parfois, une tuméfaction locale passagère ; les réactions fébriles ne sont pas rares ; on a noté une polyurie qui persiste, pendant une ou deux semaines après la fin du traitement.

Le tellure détermine souvent un amaigrissement considérable, sans altération de la santé. Un autre inconvénient de ce médicament est la teinte bleutée qu'il donne aux téguments et aux muqueuses ; cette teinte apparaît d'abord, et se fonce davantage, dans les régions éclairées, telles que la face et les mains. Les cheveux acquièrent une teinte blond doré, depuis leur implantation jusqu'à une hauteur qui dépend de la durée du traitement. Un dernier inconvénient de cette médication est l'odeur alliacée de l'haleine, qui se manifeste après les premières injections et qui peut persister deux ou trois mois après la cessation du traitement.

Conduite du traitement. — Les règles du traitement moderne de la syphilis ont été rappelées par Petges (8) et par Spillmann (9). La guérison de l'infection est possible, sans qu'on puisse en avoir la preuve chez un malade donné. On ne doit pas commencer le traitement avant que le diagnostic de chancre syphilitique ne soit certain ; mais ce diagnostic implique un traitement immédiat. Les novarsénobenzènes, qui ont remplacé presque partout les arsénobenzènes, sont les meilleurs antisyphilitiques pour les cures d'assaut et les premières cures d'entretien. A toutes les périodes de la maladie, si le traitement est jugé nécessaire, il doit être énergique ; le traitement d'entretien ne servant souvent, selon le mot de Spillmann, qu'à entretenir la maladie. Milian (10) a insisté sur l'activation de la syphilis par une médication insuffisante, ou irrégulière, ou

(1) *Ibid.*, 10 novembre 1927, p. 749. — Le traitement préventif de la syphilis (*Prat. méd. franç.*, oct. 1927) (A).

(2) 10 novembre 1927, p. 749. (*Bull. de la Soc. fr. de derm. et de syphilis*).

(3) Syphilis primaire et secondaire polyrésistante vis-à-vis des trois médications : arsenicale, bismuthique et mercurielle. Guérison par sels d'or (crysalbine) (*Ibid.*, 10 décembre 1927).

(4) Sur le traitement de la syphilis par le cadmium (*Ann. des mal. vénér.*, avril 1927, p. 271).

(5) Étude de trente éléments, du point de vue de leurs propriétés curatives dans la syphilis expérimentale (*C. R. des séances de la Soc. de biol.*, 18 juin 1927, p. 167). — État de nos connaissances sur la chimiothérapie moderne de la syphilis (*Acta derm.-venereol.*, vol. VII, fasc. 2, p. 201).

(6) Le tellure, nouvel élément agissant curativement dans la syphilis (*Ann. de l'Institut Pasteur*, avril 1927, p. 369). — Action préventive du tellure dans la syphilis expérimentale (*C. R. des séances de la Soc. de biol.*, 5 mars 1927, p. 582). — C. Levaditi et Y. Manin, Mécanisme de la prévention de la syphilis par le tellure (*Ibid.*, 5 mars 1927, p. 587). — Mécanisme de l'action curative du tellure dans la syphilis (*Ibid.*, 21 mai 1927, p. 1388).

(7) Le tellure dans le traitement de la syphilis humaine (*Ann. de l'Instit. Pasteur*, avril 1927, p. 443).

(8) Les traitements modernes de la syphilis (*Gaz. hebd. des sciences méd. de Bordeaux*, 24 juillet 1927, p. 467).

(9) Comment faut-il comprendre le traitement de la syphilis? (*Bulletin médical*, 27-30 juillet 1927, p. 871).

(10) L'activation de la syphilis par le traitement antisyphilitique (*Paris médical*, 14 janvier 1928, p. 42).

faite à doses trop espacées, ou s'adressant à des tréponèmes résistants. Il faut, en pareil cas, intensifier la modalité de la cure ou changer le médicament employé.

Milian fait successivement, et sans interruption, les cures de tous les médicaments antisyphilitiques, afin d'apprécier la valeur de chacun d'eux dans la cure du malade ; on peut alors faire un traitement mixte, en intriquant les médicaments qui se sont montrés actifs chez le sujet que l'on soigne. M. Bonnet (1) a noté, en effet, une augmentation du nombre des syphilis arséno-résistantes. M. Marcel Pinard (2) condamne les traitements mixtes simultanés, qui risquent de rendre plus fréquentes les intolérances à l'arsenic et au bismuth ; il conseille de faire plus d'une série de 914 au début de la syphilis et de rapprocher les séries de traitement. Par contre, Sézary et Pautrier (3) emploient d'emblée le traitement conjugué arséno-bismuthique ; Pautrier a renoncé aux petites doses initiales de novarsénobenzol et débute par la dose de 0gr,45. Le traitement mixte arséno-bismuthique est également conseillé à la période secondaire, par Jeanselme et Sézary (4) ; au stade tardif de l'infection, ces auteurs utilisent alternativement les préparations insolubles de bismuth et celles de mercure.

Chez les syphilitiques atteints d'affections cardio-vasculaires, la conduite du traitement est délicate ; elle a été le sujet de discussions, entre cardiologues et syphiligraphes, à la Société médicale des hôpitaux de Paris (5). Tous s'accordent à faire d'urgence le traitement de l'asystolie chez les cardiaques asystoliques ou en imminence d'asystolie. D'après Sézary (6), si le bismuth et le mercure sont le plus souvent employés chez les cardiopathes, il faut savoir utiliser aussi, chez eux, les arsénobenzènes. Milian (7) et Aubertin (8) considèrent les injections intraveineuses de cyanure de mercure comme le traitement le plus indiqué chez ces malades, en raison des propriétés diurétiques de ce médicament (9). Milian a rappelé les précautions à prendre dans l'application du traitement, en pareil cas : ne jamais commencer la cure avec les arsenicaux ; n'utiliser que des solutions diluées et les injecter avec lenteur dans les veines. Grâce à ces précautions, le traitement arsénobenzolique sera bien toléré, même à fortes doses.

Dérivés arsenicaux. — On sait, depuis longtemps, que les **dérivés arsenicaux pentavalents**, introduits dans l'organisme par voie veineuse, peuvent déterminer de graves accidents oculaires. Sézary (10) en a observé 5 cas dont deux ont abouti à une cécité définitive, à la suite d'injections de stovarsol sodique ; la voie sous-cutanée, moins dangereuse pour les organes des sens, est préconisée par Sézary et Barbé dans le traitement de la paralysie générale. L'acétylarsan est, d'ordinaire, bien toléré, quoique Jausion (11) ait observé une névrite optique bilatérale consécutive à son emploi. Ch. Laurent (12) considère l'acétylarsan comme un excellent médicament d'entretien, n'ayant aucun inconvénient sérieux.

Cependant, Milian (13) s'est élevé contre la réintroduction en thérapeutique, sous forme d'injections intraveineuses ou intramusculaires, des dérivés acétylés et formylés des phénylarsinates, déjà rejetés par Ehrlich comme dangereux ; ils ont les mêmes inconvénients que les arsénobenzènes et, de plus, peuvent entraîner la cécité et la surdité.

Amalric (14) a observé une érythrodermie exfoliante généralisée après un traitement par le stovarsol et les rayons ultra-violets. Chez une malade soignée par Milian (15), six comprimés de 0gr,25 de tréparsol ont déterminé des vomissements et une éruption scarlatiniforme avec phénomènes généraux, ainsi qu'une polynévrite toxique qui évolua lentement vers la guérison. Un fait analogue, survenu à la

(1) Sur la fréquence actuelle des syphilis arséno-résistantes (*Lyon médical*, 4 septembre 1927, p. 229).

(2) *Bull. de la Soc. franç. de derm. et de syph.*, 10 mars 1927, p. 188.

(3) *Ibid.*, 10 mars 1927, p. 187.

(4) De l'activité thérapeutique des médicaments antisyphilitiques usuels (*Bull. de l'Acad. de méd.*, 1927, n° 21, p. 698).

(5) DONZELOT, L'abus des médicaments antisyphilitiques dans le traitement des affections cardio-vasculaires (*Bull. et mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 25 novembre 1927, p. 1530). — CH. FLANDIN, Diagnostic et traitement des aortites syphilitiques (*Ibid.*, p. 1551). — R.-J. WEISSENBACH, Quelques remarques sur l'emploi des médicaments antisyphilitiques dans le traitement des syndromes viscéraux chroniques (*Ibid.*, p. 1555). — M. RENAUD, Sur le rôle de la syphilis dans la détermination des affections cardio-vasculaires (*Ibid.*, 2 déc. 1927, p. 1578). — G. CAUSSADE et A. TARDIEU, A propos du traitement des aortites syphilitiques ; la base anatomique des notions de syphilis de l'aorte et d'aortite syphilitique (*Ibid.*, p. 1584). — C. LIAN, De l'importance étiologique de la syphilis en pathologie cardio-vasculaire ; déductions thérapeutiques (*Ibid.*, p. 1586). — R. BÉNARD, De l'usage du traitement antisyphilitique dans les affections cardio-vasculaires (*Ibid.*, 9 décembre 1927, p. 1607). — H. DUFOUR, Troubles cardio-vasculaires et traitement antisyphilitique (*Ibid.*, p. 1610). — M. PINARD, Efficacité des traitements arsenicaux intensifs et prolongés dans les anévrysmes syphilitiques (*Ibid.*, 30 décembre 1927, p. 1771).

(6) Le traitement des affections cardio-vasculaires syphilitiques (*Ibid.*, 25 novembre 1927, p. 1547).

(7) A propos de la communication de M. Donzelot (*Ibid.* 23 décembre 1927, p. 1676).

(8) Le traitement antisyphilitique chez les cardiaques (*Ibid.*, 2 décembre 1927, p. 1586).

(9) MILIAN, Le cyanure de mercure (*Ann. des mal. vénér.*, février 1920).

(10) SÉZARY et BARBÉ, Le traitement de la paralysie générale par les injections de stovarsol sodique (*Bull. de la Soc. franç. de derm. et de syph.*, 7 juillet 1927, p. 446).

(11) *Ibid.*, 7 juillet 1927, p. 451.

(12) Six années d'emploi de l'oxy-acétyl-amino-phényl-arsinate organique dans le traitement de la syphilis (*Ann. des mal. vén.*, novembre 1927, p. 801).

(13) *Bull. de la Soc. franç. de derm. et de syph.*, 7 juillet 1927, p. 453.

(14) Erythrodermie exfoliante généralisée après un traitement par le stovarsol et les rayons ultra-violets (*Réun. franç. de dermat. et de vénéréol.*, janvier 1927, p. 25).

(15) Érythème et polynévrite par le tréparsol (*Ibid.*, février 1927, p. 91).

suite d'un traitement arsénobenzolique, a été relaté par L. Cornil et E. Pierson (1).

Marcel Pinard et Lafourcade (2) ont montré l'efficacité du **sulfarsénol-zinc**, en injections intraveineuses, dans le traitement de la syphilis ; ce médicament, bien toléré, permet de faire une thérapeutique active, avec une dose d'arsenic inférieure à la dose jugée habituellement nécessaire.

L'Académie de médecine s'est occupée d'un projet de **contrôle officiel des médicaments antisyphilitiques** (3). D'après P. Breteau (4), le contrôle chimique des arsénobenzols ne permet pas de conclure au degré de toxicité d'une préparation donnée ; le contrôle physiologique est indispensable. Gley (5) conseille de prendre, comme animal réactif, la souris ; par contre, Launoy (6) fait remarquer que cet animal est peu favorable à la constance des épreuves biologiques, tandis que la technique basée sur l'emploi du lapin a fait les preuves de sa valeur.

Les **accidents consécutifs à l'arsénothérapie** et à la bismuthothérapie ont été rappelés par A. Tzanck (7). Nous ne reviendrons pas ici sur les faits de *lichen plan* déclenché par le traitement arsénobenzolique (8). Parmi les *érythèmes* survenant au cours ou à la suite de ce traitement, Milian distingue : d'une part, les érythèmes infectieux *biotropiques*, apparaissant aux environs du neuvième jour et n'empêchant pas la continuation du traitement ; d'autre part, les érythèmes *toxiques*, survenant un mois ou six semaines après la cure et revêtant le type de l'érythrodermie vésiculo-œdémateuse. Ceux-ci sont dus à une paralysie du sympathique, laquelle entraîne l'exsudation séreuse et, par suite, l'apparition de l'œdème et des vésicules ; ils sont précédés, d'ordinaire, par un prurit, dont la constatation commande la prudence, sinon la cessation des injections arsenicales.

Milian (9) a analysé un de ces cas d'**érythrodermie vésiculo-œdémateuse** toxique, survenu après six injections de 914 faites tous les cinq jours à doses progressives. L'évolution clinique de cette érythrodermie a présenté : une première phase de rougeur avec œdème et suintement en certains points ; puis, après une dizaine de jours, une phase lamelleuse exfoliante, qui a duré quarante jours ; alors est apparue une phase hyperkératosique, pendant laquelle l'épaississement des téguments s'est accompagné d'une hyperkératose arsenicale, surtout marquée aux extrémités ; enfin, il y eut une phase de pigmentation générale, qui a persisté pendant cinq mois. En même temps que la bouffissure des téguments, il existait une oligurie notable et un certain degré de rétention chlorurée, et le poids de la malade augmenta de 6 kilogrammes en cinq jours. Le rétablissement de la diurèse entraîna une diminution du poids, lequel tomba au-dessous du poids initial. La température de la malade se maintint autour de 40° tant que dura la rétention aqueuse.

Dans un autre cas relaté par Milian (10), un érythème généralisé morbilliforme post-arsenical respectait les régions antérieurement atteintes par les syphilides ; pour expliquer ce fait, Milian admet que le sérum extravasé autour des syphilides a, en quelque sorte, inhibé l'érythème infectieux, par un mécanisme identique au « phénomène de Schultz-Charlton » qu'on observe chez les scarlatineux après injection intradermique de sérum de convalescents.

L'érythrodermie novarsenicale est une contre-indication à l'emploi ultérieur de tout traitement arsenical. Chez un malade traité par Pautrier (11) et qui avait eu, un an auparavant, une érythrodermie novarsénobenzolique, une seule injection intraveineuse de $0^{gr},15$ de novarsénobenzol déclencha une nouvelle érythrodermie. Chez un autre malade, observé par Boutelier (12) et qui avait eu également une érythrodermie arsénobenzolique cinq ans auparavant, l'ingestion de deux comprimés de $0^{gr},25$ de tréparsol suffit à provoquer une nouvelle poussée érythrodermique.

Les **purpuras post-arsénobenzoliques** sont considérés, par Lespinne et Féroud (13), comme la manifestation externe d'un trouble interne portant sur l'ensemble ou sur une partie de l'appareil circulatoire et hématopoiétique ; globulines, rate et moelle osseuse sont particulièrement atteintes.

A côté des grands états hémorragiques, dont le purpura est la dominante, l'arsénobenzol peut déterminer des *hémorragies* récidivantes plus ou moins localisées. C'est ainsi que, chez une syphilitique secondaire traitée par Louste (14), il a suffi de $1^{gr},35$ de novarsénobenzol, administré en trois injections, pour déterminer des hémorragies récidi-

(1) Erythrodermie et polynévrite arsénobenzolique (*Réun. dermat. de Nancy*, 26 janvier 1927).

(2) Le sulfarsénol-zinc dans le traitement de la syphilis (*Revue franç. de dermat. et de vénér.*, avril 1927, p. 195).

(3) MEILLÈRE, Contrôle des médicaments antisyphilitiques, envisagé au point de vue pharmacologique et chimique (*Bull. de l'Acad. de méd.*, 1927, n° 21, p. 651).

(4) Les arsénobenzols. Méthodes d'analyse et d'appréciation chimique (*Ibid.*, n° 25, p. 823).

(5) Le contrôle physiologique des arsénobenzols (*Ibid.*, n° 21, p. 663).

(6) A propos du contrôle physiologique des novarsénobenzènes (*C. R. des séances de la Soc. de biol.*, 2 juillet 1927, p. 324). — P. LAUNOY et P. NICOLLE, Nouveaux documents relatifs à la toxicité des composés amino-arsénoïques, étudiée sur la souris (*Ibid.*, 14 mai 1927, p. 1286).

(7) Accidents des médicaments antisyphilitiques (*Bull. de l'Acad. de méd.*, 1927, n° 21, p. 686).

(8) G. MILIAN et L. BRODIER, La dermatologie en 1928 (*Paris médical*, 21 janvier 1928).

(9) L'érythrodermie œdémateuse arsénobenzolique (*Revue franç. de dermat. et de vénéréol.*, novembre 1927, p. 507).

(10) Érythème arsenical respectant les régions antérieurement occupées par les syphilides (*Ibid.*, mai 1927, p. 270).

(11) *Réun. dermat. de Strasbourg*, 13 mars 1927.

(12) Dermatite exfoliatrice légère survenue à la suite d'ingestion de $0^{gr},50$ de tréparsol, cinq ans après une érythrodermie post-arsénobenzolique. Intolérance aux divers médicaments antisyphilitiques (*Ibid.*, 13 mars 1927).

(13) Les purpuras post-arsénobenzoliques (*Le Sang*, 1927, n° 3, p. 193).

(14) LOUSTE, R. CAHEN et P. VANBOCKSTAEL, Hémorragies des muqueuses utérine et pituitaire consécutives à trois injections d'une faible dose de novarsénobenzol (*Bull. de la Soc. franç. de derm. et de syph.*, 9 juin 1927, p. 404).

vantes des muqueuses pituitaire et utérine, sans purpura.

D'après P.-Emile Weil et Isch-Wall (1), les arsénobenzènes peuvent léser la totalité du sang et des organes hématopoéitiques ; ils réalisent, d'ordinaire, un tableau complexe d'**anémie grave hémorragique**. Tantôt les hémorragies prédominent, et son constate un purpura post-arsénobenzolique avec anémie ; tantôt l'anémie prédomine, et on a le tableau de l'anémie pernicieuse hémorragique souvent aussi, après la première phase hémorragique l'anémie pernicieuse occupe toute la scène ; enfin, l'intoxication peut réaliser un état hémorragique qui cause la mort, avant d'avoir produit une anémie marquée.

Bismuth. — Petges et Maginel (2) se sont élevés contre la tendance à substituer les sels de bismuth aux arsénobenzènes dans le traitement de la syphilis. Le bismuth n'est pas un médicament de tout repos ; il expose à des accidents, locaux et généraux, et il est moins actif que les arsénobenzènes dans le traitement d'attaque de l'infection.

Laurent-Gérard et Œschlin (3) ont conseillé l'emploi de l'**isooxypropylènediarsinate de bismuth**, à éthérification interne, facilement résorbé par l'organisme et d'une efficacité au moins égale à celle des produits bismuthiques les plus actifs. Jausion et Pecker (4) ont, de leur côté, expérimenté un nouveau sel soluble, l'**oxydiéthylodicarboxy-diamino-isobutyrate de bismuth** qui, injecté dans les veines, leur a paru efficace et bien toléré. Enfin, Ch. Fouquet et J. Michaux (5) ont eu de bons résultats dans la syphilis tertiaire et dans la syphilis nerveuse, de l'emploi d'un mélange **calomel-bismuth** en suspension huileuse.

Les **abcès oléo-bismuthiques**, dont Galliot (6) a cité un nouvel exemple dû au carbonate de bismuth, sont ordinairement aseptiques ; cependant, sur 7 cas examinés bactériologiquement, Jausion (7) a obtenu, dans 4 cas, un bacille anaérobie sporulé et prenant le Gram. Montlaur (8) a également obtenu une culture en milieu anaérobie, dans un cas où les cultures aréobies étaient restées stériles.

(1) Un cas d'anémie grave arsénobenzolique (*Bull. et mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 11 mars 1927, p. 319).

(2) La valeur des sels de bismuth dans le traitement de la syphilis (*Journ. de méd. de Bordeaux*, 10 juillet 1927, p. 507).

(3) Contribution à l'étude de la tolérance et de la résorption des sels de bismuth par l'organisme (l'isooxypropylène diarsinate de bismuth (*Bull. de l'Acad. de méd.*, 1927, n° 26, p. 845).

(4) Sur l'administration intraveineuse d'un nouveau sel soluble de bismuth : l'oxydiéthylodicarboxy-diamino-isobutyrate de bismuth (*Bull. de la Soc. franç. de derm. et de syph.*, 10 novembre 1927, p. 751).

(5) Essai d'une nouvelle préparation bismutho-mercurielle dans le traitement de la syphilis (*Ibid.*, 10 février 1927, p. 115). — Essai d'un mélange calomel-bismuth dans le traitement de la syphilis tertiaire (*Bull. de la Soc. de thérap.*, 1927, n° 5, p. 126).

(6) Abcès bismuthique dû au carbonate de bismuth (*Bull. de la Soc. franç. de derm. et de syph.*, 13 janvier 1927, p. 29).

(7) *Ibid.*, 13 janvier 1927, p. 30.

(8) *Ibid.*, 13 janvier 1927, p. 31.

Louste et ses élèves (9) ont publié un cas d'**hématome à tendance sphacélique** dû à une injection intramusculaire d'iodo-bismuthate de quinine. Les syphiligraphes s'accordent pour attribuer cet accident à une embolie artérielle. Nicolsky (10) a rappelé les recherches expérimentales de son élève Kogévnikov sur ce sujet, recherches qui ont été confirmées par celles de Nicolau.

Sézary et Benoist (11) ont observé une **érythrodermie vésiculo-œdémateuse** grave, à la suite d'une seule injection d'iodo-bismuthate de quinine, chez une femme âgée de soixante-quatorze ans. Dans un cas cité par Milian et Lenormand (12), l'érythrodermie vésiculo-œdémateuse s'est prolongée pendant huit mois, par suite d'importants dépôts bismuthiques dans les fesses, et a été guérie par l'extirpation chirurgicale de ces dépôts.

Chez un malade traité par Aubertin et Destouches (13), une seule injection intramusculaire de Quinby entraîna l'apparition d'une **stomatite intense**, suivie d'une **néphrite** azotémique aiguë, rapidement mortelle. Galliot (14) a également cité un cas de mort par néphrite hémorragique, après cinq injections de carbonate de bismuth, chez un malade convalescent de grippe.

Le même auteur a relaté deux cas de **zona** (15) chez des sujets soumis au traitement bismuthé ; l'un était un zona intercostal, survenu plus d'un mois après une cure d'hydroxyde de bismuth ; l'autre était un zona lombaire, apparu après une septième injection de carbonate de bismuth et qui guérit en douze jours, malgré la continuation du traitement. Tandis que Schulmann (16) considère ces zonas comme des neuro-récidives syphilitiques, Sézary (17) émet l'hypothèse, conforme à la théorie de Milian, d'un réveil biotropique du virus inconnu du zona, sous l'influence du bismuth.

Gougerot et Peyre (18) signalent, comme accidents dus à l'anaphylaxie et à la sensibilisation au bismuth

(9) Louste, R. Cahen et P. Vanbockstael, Accidents locaux graves, à tendance sphacélique, provoqués par une injection intramusculaire d'un sel insoluble de bismuth (*Ibid.*, 12 mai 1927, p. 330).

(10) Sur les causes de la gangrène profonde à la suite d'injections mercurielles et bismuthiques (*Ibid.*, 7 juillet 1927).

(11) Érythrodermie grave après une seule injection d'iodobismuthate de quinine (*Ibid.*, 9 juin 1927, p. 419).

(12) Érythrodermie œdémato-vésiculeuse bismuthique prolongée (*Ibid.*, 10 mars 1927, p. 162). — Malade présenté antérieurement, atteint d'une érythrodermie vésiculo-œdémateuse datant de huit mois, et guéri par l'extirpation chirurgicale des nodosités bismuthiques intrafessières (*Ibid.*, 9 juin 1927, p. 395).

(13) Un cas mortel d'intoxication bismuthique par stomatite et néphrite azotémique aiguë (*Bull. et mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 11 février 1927, p. 199).

(14) Mort par néphrite hémorragique au cours d'un traitement bismuthé (*Bull. de la Soc. franç. de derm. et de syph.*, 10 mars 1927, p. 174).

(15) Deux cas de zona survenus chez des malades soumis au traitement bismuthé (*Ibid.*, 13 janvier 1927, p. 27).

(16) *Ibid.*, 13 janvier 1927, p. 28.

(17) *Ibid.*, 13 janvier 1927, p. 28.

(18) Anaphylaxie et sensibilisation au bismuth (*Ann. des mal. vénér.*, juillet 1927, p. 181).

1° les crises nitritoïdes bismuthiques, immédiates ou retardées ; 2° les phénomènes généraux des premières heures, frissons, fièvre, courbature, céphalée, vomissements ; 3° l'urticaire bismuthique anaphylactique et le prurit des premières heures ; 4° la réaction d'anaphylaxie locale, œdémateuse et douloureuse, allant jusqu'à la réaction pseudo-phlegmoneuse ; 5° l'érythrodermie bismuthique, manifestation tardive d'anaphylaxie, et sa forme atténuée, l'eczéma bismuthique ; 6° enfin, un cas de choc buccal, avec stomatite par infection secondaire.

Syphilis héréditaire. — On a déjà signalé plusieurs fois, des **lésions syphilitiques de même siège** chez les parents et les enfants ; Milian a vu une perforation du voile du palais chez la mère et l'enfant ; Jeanselme, de même que Marcel Pinard (1) a observé un fait semblable. Hudelo (2) a constaté une glossite syphilitique, avec plaques leucoplasiformes, chez deux frères hérédo-syphilitiques.

La syphilis héréditaire est, d'après J. Meyer et Nicolle (3), la cause la plus fréquente des **dystrophies maxillo-faciales**, dont la forme la plus banale est l'atrésie des deux maxillaires, avec toutes ses conséquences. E. Juster (4) a observé, chez certains hérédo-syphilitiques, une dystrophie dentaire consistant en une **surélévation des incisives et des canines inférieures**. Parmi ces dystrophies dentaires, le **tubercule de Carabelli** a une valeur séméiologique encore discutée ; d'après Odio de Granda (5), ce tubercule existe dans toutes les races et a existé à toutes les époques ; il provient de la soudure d'une paramolaire, interne ou externe à la dent voisine.

Alors que les syphiligraphes considèrent, avec Queyrat, l'**axiphoïdie** comme un signe de syphilis héréditaire, les anatomistes mettent en doute l'existence de cette anomalie morphologique et Fischer (6) a insisté sur la difficulté de la palpation de l'appendice xiphoïde en clinique.

Les **splénomégalies chroniques** de l'hérédo-syphilis tardive sont difficiles à traiter. P.-Emile Weil (7) conseille de n'employer, dans ces cas, que le mercure ou le bismuth à doses minimes, à l'exclusion des arsénobenzènes. Mais, d'après Milian (8), si les traitements légers peuvent faire disparaître une splénomégalie syphilitique gommeuse, ils sont incapables d'empêcher les récidives et de guérir la syphilis ; il faut donc recourir à un traitement énergique, sans négliger la prudence que commande la fréquence des hémorragies au cours des états hépato-spléniques.

L'origine syphilitique du **vitiligo** est encore contestée. Milian a signalé, il y a longtemps, la présence d'un érythème précédant la décoloration des plaques. Kitchevatz (9) a, dans un cas, noté l'existence de taches érythémateuses au niveau des plaques dépigmentées ; dans ce cas, deux injections de novarsénobenzol ont provoqué une augmentation de l'érythème des plaques, et cette réaction de Herxheimer semble indiquer l'origine tréponémique de la maladie.

La syphilis héréditaire paraît être un des facteurs importants du **prurigo de Hebra** ; **Pautrier** et M[lle] Ullmo (10) ont notablement amélioré, par un traitement antisyphilitique, un enfant âgé de cinq ans et une jeune femme âgée de vingt-quatre ans, atteints de cette affection et chez qui la réaction de Hecht était positive.

E. Aubry et L. Cornil (11) ont attiré l'attention sur le **neurotropisme de la syphilis acquise chez les hérédo-syphilitiques** ; le paralytique général est, d'après ces auteurs, un syphilitique doublé, c'est-à-dire un hérédo-syphilitique, de première ou de seconde génération, qui a contracté ultérieurement une syphilis acquise. La syphilis héréditaire semble entraîner une débilité de la cellule nerveuse et un neurotactisme particulier pour le tréponème, lequel lui emprunte ainsi son caractère neurotrope.

Milian (12) a observé, chez une femme âgée de trente ans, une **kératite interstitielle** datant de l'enfance et due à une syphilis héréditaire de deuxième génération ; ce qui prouve la longévité du tréponème et la possibilité de ses réveils à de très longs intervalles.

(1) Perforations du voile du palais et de la voûte chez la mère et l'enfant (*Bull. de la Soc. franç. de derm. et de syph.*, 7 juillet 1927, p. 431).

(2) HUDELO, MORNET et CAILLIAU, Glossite avec plaques leucoplasiformes chez deux frères hérédo-syphilitiques ; parallélisme morbide (*Ibid.*, 9 juin 1927, p. 387).

(3) Les dystrophies maxillo-faciales (*Revue franç. de pédiatrie*, juillet 1927).

(4) A propos de la communication de MM. Hudelo, d'Allaines et Rabut. La surélévation des incisives et canines du maxillaire inférieur, dystrophie observée chez certains hérédo-syphilitiques (*Bull. de la Soc. franç. de derm. et de syph.*, 13 janvier 1927, p. 3).

(5) Les tubercules surnuméraires des molaires ; leurs variétés et leur signification (*Presse médicale*, 20 août 1927, p. 1035).

(6) L'appendice xiphoïde peut-il anatomiquement être absent? En clinique, est-il toujours palpable ? (*Lyon médical*, 28 septembre 1927, p. 285).

(7) Le traitement des splénomégalies chroniques dans l'hérédo-syphilis tardive (*Bull. et mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 18 février 1927, p. 216).

(8) A propos du traitement des splénomégalies chroniques dans l'hérédo-syphilis tardive (*Ibid.*, 4 mars 1927, p. 285).

(9) La réaction d'Herxheimer locale dans un cas de vitiligo (*Bull. de la Soc. franç. de derm. et de syph.*, 9 juin 1927).

(10) Amélioration prononcée, par le traitement spécifique, de deux cas de prurigo de Hebra présentant une réaction de Hecht positive (*Réun. dermat. de Strasbourg*, 13 nov. 1927).

(11) Sur le neurotropisme de la syphilis acquise chez les hérédo-syphilitiques (*Réun. dermat. de Nancy*, 26 janvier 1927).

(12) Kératite interstitielle par syphilis héréditaire de deuxième génération, chez une femme de trente ans (*Revue franç. de dermat. et de vénéréol.*, mai 1927, p. 278).

MALARIATHÉRAPIE PRÉVENTIVE DES SYPHILIS NERVEUSES

PAR

H. GOUGEROT

Professeur agrégé, médecin des hôpitaux.

On sait les remarquables résultats obtenus dans le traitement des paralysies générales progressives par la méthode de Wagner von Jaüregg (de Vienne).

Ces résultats ont été confirmés de toutes parts, notamment en France, par les observations de Claude et Targowla, par les auteurs allemands, espagnols. Et récemment Gonzales Bosch et Arturo Mô, Vallejo Nogera, etc., préconisaient cette même malariathérapie dans le tabes, surtout dans ses formes graves : crises douloureuses, etc.

Il était donc naturel d'essayer la malariathérapie préventivement, car il était logique d'espérer que la malaria, qui « guérit » la syphilis nerveuse, l'empêcherait d'éclore.

Les uns en sont de fervents partisans.

Plusieurs auteurs, surtout Kirle et Scherber, traitent ainsi par l'inoculation du paludisme les syphilis précoces, « surtout celles qui s'accompagnent d'altérations du liquide céphalo-rachidien », afin de « réaliser une véritable prophylaxie de la métasyphilis », car il est évident qu'il faut « tenter d'intervenir activement avant l'apparition des signes certains de méningo-encéphalite » (Behring).

Behring (1), Weygandt ont réuni une statistique de 1 000 cas qui les a convaincus de l'utilité de la malariathérapie dans la syphilis précoce, suivie d'un traitement salvarsanique de 3 grammes.

Les partisans de cette malaria préventive proposent donc : « A la fin du traitement, fin de la deuxième année après le chancre, on devra toujours examiner le liquide céphalo-rachidien. » S'il y a trouble du liquide céphalo-rachidien, on recommencera le traitement trimédicamenteux et dès cette période précoce on tentera la malariathérapie.

Les autres sont moins enthousiastes : Berde a soumis à l'inoculation malarique 30 syphilitiques à des périodes différentes et il conclut que ce traitement a une action « évidente mais superficielle et passagère et nécessite un traitement complémentaire chimique ».

(1) BEHRING, Indications de la malariathérapie précoce de la syphilis (*Münchener medizinische Wochenschrift*, n° 48 26 novembre 1926).

D'autres enfin, dont nous sommes, attendent des statistiques plus nombreuses ; ils souhaitent de trouver dans la malariathérapie préventive la prophylaxie des syphilis nerveuses, mais ils en doutent, en s'appuyant sur des observations « spontanées » de syphilitiques ayant contracté le paludisme après leur syphilis et ayant néanmoins fait des syphilis nerveuses : paralysie générale progressive, tabes, etc.

Ils ne recommandent donc pas la malariathérapie systématique chez tout syphilitique, car ils ne sont pas persuadés de l'efficacité de cette méthode, d'une part, et ils n'oublient pas d'autre part que la malariathérapie n'a pas l'innocuité que l'on a affirmée. Récemment encore, à la Société de neurologie (7 avril 1927), A. Souques relatait « un cas de mort au cours de la malariathérapie chez un paralytique général » : « l'hématozoaire inoculé était du type *Plasmodium vivax*. L'état général du malade était satisfaisant : ses reins, poumons, tube digestif étaient sains ; son cœur et sa pression (15/10 au Pachon) paraissaient normaux ; seul son foie était suspect. »

***

Étude des faits : observations. — Depuis que la malaria a été préconisée par Wagner von Jauregg dans le traitement des paralysies générales progressives, nous avons été frappé par le paradoxe de syphilitiques impaludés spontanément et qui cependant avaient fait des syphilis nerveuses graves : paralysie générale progressive, tabes, etc. En causant autour de nous, nos amis nous relataient des faits semblables et présentant de tels malades à mes démonstrations de malades à Saint-Louis avant et après guerre, à l'hôpital Saint-Antoine, toujours à la fin de la séance, des médecins français et étrangers, surtout roumains et grecs, venaient me citer des cas identiques tirés de leur pratique. Nous croyions inutile d'y insister ; mais depuis plusieurs mois des syphiligraphes étrangers, allemands et viennois surtout, tendent à généraliser cette malariathérapie préventive ; il est donc utile de poser la question et de la discuter.

Les observations qui confirment la thèse française contre la thèse autrichienne-allemande ne sont pas rares, et entre plusieurs je n'en citerai qu'une afin d'éviter des redites, et je l'ai choisie parmi les cas où la malaria, inefficace comme préventive, a été utile comme curative, afin de montrer que ce sujet n'était nullement rebelle à l'action de la malaria.

N° 5091. — Homme de trente-neuf ans, commerçant papetier. Il n'a jamais eu de maladie sérieuse, et il ne se souvient que d'une scarlatine et d'une dysenterie sans complications.

Il contracte la syphilis en 1916 (chancre syphilitique certain), car il a eu de la roséole et il contamine sa femme en 1916 (1).

La syphilis fut aussitôt arrêtée par le 914 et le mercure.

A l'armée d'Orient en 1917, il contracte le paludisme, et ce paludisme fut sévère, car il eut des accès répétés, intenses au début et jusqu'en 1919 ; il en a même eu quelques-uns depuis son retour en France. Il a donc réalisé pendant deux ans, dans les deuxième et troisième années de la syphilis, une malariathérapie involontaire et on ne peut pas objecter que si la protection n'a pas eu lieu, c'est que le paludisme a été trop faible et trop court.

Malheureusement, il a rapidement négligé son traitement antisyphilitique et, dès la fin de 1918, on peut déceler des symptômes de syphilis nerveuse commençante : céphalée, fatigabilité, perte de mémoire. Ces symptômes disparaissent par le traitement antisyphilitique 914-mercure (trois séries d'arquéritol) ; mais il arrête son traitement pendant dix-huit mois.

En été 1923, il refait deux séries de 914, puis il néglige à nouveau de se traiter, car le dernier Bordet-Wassermann était négatif en 1923.

Le 21 avril 1925, sans cause connue, il a pendant vingt-quatre heures une hémiparésie gauche (avec signe de Babinski) ; il recommence les cures antisyphilitiques : bismuth, curaluès, muthanol. Il se remet de l'hémiparésie, mais il reste fatigué, « abruti » dit-il : donc diminution de l'intelligence.

Nous le voyons le 5 août 1925 : il n'a aucun signe organique, les réflexes tendineux sont normaux, la pupille gauche est plus petite que la droite, mais toutes deux ont conservé leurs réflexes ; la tension artérielle est 16 Pachon, 12 Vaquez, 8 minima ; il n'y a dans les urines ni sucre, ni albumine ; le Bordet-Wassermann est négatif : H^{877} au Bordet-Wassermann classique, H^{6} au Bordet-Wassermann Desmoulière, H^{777} au Bordet-Wassermann Hecht-Ronchese, et, refait le 15 janvier 1926 après de nouvelles cures, le Bordet-Wassermann est négatif même au Bordet-Wassermann Desmoulière : H^{8}.

Avec son médecin à la campagne il continue les injections d'acétylarsan et de mercure (arquéritol) ; il n'accepte pas de traitement plus intensif, ni 914, ni bismuth, car il ressent avec ce traitement d'intensité moyenne une très grande amélioration. Dès octobre il a repris ses occupations et fait sa comptabilité.

En février 1927, il fait une rechute : céphalées, fatigabilité, amaigrissement, air « abruti » et béat, achats déraisonnables, erreurs de calculs ; la parole accroche, mais les réflexes tendineux sont à peine vifs et les pupilles réagissent normalement. Le professeur Claude diagnostique une paralysie générale progressive débutante et confirme ce diagnostic clinique par la ponction lombaire le 23 février 1927 :

Mononucléaires et lymphocytes : 25 éléments par millimètre cube ;

Albumine : 0gr,45 ;

Bordet-Wassermann : positif ;

Globuline (réaction de Pandy) : positive ;

Benjoin colloïdal de Guillain-Laroche-Lechelle : positif (22 22 222 1 100 000).

En résumé, syphilis datant de 1916 et malaria spontanée de 1917 à 1919, sévère, à accès intenses répétés. Traitement antisyphilitique par intermittences, sans continuité, et c'est ce traitement mal réglé en l'absence d'une surveillance qui est le grand coupable. Les avertissements sont cependant nets : céphalée, fatigabilité, perte de mémoire en 1918 (en plein paludisme, remarquons-le), hémiparésie fugace en avril 1925, avec fatigabilité et diminution de l'intelligence. Le traitement est encore insuffisant pour une syphilis aussi grave.

Un Bordet-Wassermann négatif pendant plusieurs mois, au moins d'août 1925 à janvier 1926, des réflexes tendineux normaux, des pupilles inégales mais réagissant, trompent la surveillance et la paralysie générale progressive s'affirme en février 1927, à la onzième année de la syphilis, malgré deux ans de paludisme au début de la syphilis, malgré un Bordet-Wassermann négatif et l'absence de signes objectifs nets pendant plusieurs mois.

Chez ce malade atteint de paralysie générale progressive que n'a pas empêchée le paludisme, il est du plus haut intérêt de souligner l'action heureuse du paludisme sur la paralysie générale progressive commençante. Le professeur Claude lui inocule, à Sainte-Anne, le paludisme le 21 mars 1927 et il a onze grands accès du 26 mars au 24 avril 1927 (39°,8 à 41°). L'amélioration clinique est rapide, évidente, et dès le 23 août 1927 il rentre à la maison, se met à son commerce sans fatigue, dit-il ; il refait sa comptabilité sans erreur, affirme sa femme.

Une ponction lombaire pratiquée dans le service du professeur Claude, le 10 août 1927, confirme cette heureuse impression ; le liquide céphalorachidien n'est pas encore absolument normal, mais les différences sont considérables :

Leucocytose : 2,8 par millimètre cube ;

Albumine : 0gr,40 Bordet-Wassermann négatif ;

Globuline, réactions de Pandy et de Weichbrod positives ;

Benjoin colloïdal - 1221 - 0222 : 10 000 (donc encore positif mais en voie d'amélioration) ;

Élixir parégorique : 00 - 0.

Le Bordet-Wassermann sanguin fait par Peyre le 23 août 1927 est dissocié : négatif H^8H^8 au Bordet-Wassermann classique et au Hecht, mais positif H^0H^0 au Bordet-Wassermann Desmoulière.

Une première injection dermique de 0cc,2 d'hémostyl (épreuve de Dujardin-Decamp) le 23 avril 1927 est négative, mais une deuxième injection le 26 août donne une réaction positive :

(1) Sa femme (n° 243) aura une syphilis bénigne mais à tendance neurotrope. Elle se plaint en 1924 de « vision trouble de l'œil droit » et notre collègue Magitot note de la « paralysie de l'iris et du muscle ciliaire ». Le Bordet-Wassermann reste irréductiblement positif depuis 1924 (H^0H^0), malgré des cures répétées périodiquement de 914, sulfarsénol, cyanure, bismuth, autohémothérapie, etc., et il est à remarquer qu'elle a présenté en 1924-1925 de l'anaphylaxie au bismuth sous forme de frissons, fièvre, nausées, céphalées, avec prurit intense généralisé pendant quarante-huit heures, avec choc humoral (Voy. GOUGEROT et PEYRE, *Annales des maladies vénériennes*, juillet 1927, n° 7, p. 181).

papule de 33 millimètres sur 35 millimètres, et l'on sait que d'après Dujardin et Decamp cette réaction allergique indique un pronostic favorable.

Le malade consent à mieux traiter sa syphilis et il reçoit des cures répétées. Revu en octobre 1927, il semble normal d'après sa femme, sauf un air calme et lent, mais ce ne sont que des nuances. L'évolution nous dira combien de temps durera cette guérison clinique ou cette rémission.

Il est donc saisissant d'opposer l'inefficacité de la malaria pour empêcher l'éclosion de la paralysie générale progressive et l'efficacité de la malaria pour « guérir » la paralysie générale progressive ; il y a là un « défaut de logique » difficile à expliquer : on peut évidemment émettre des hypothèses, par exemple que la malaria (avant la paralysie générale progressive) n'agit pas sur les repaires de tréponèmes, notamment les repaires hématopoiétiques, et qu'elle détruit au contraire les tréponèmes diffusés partout, qu'elle n'a pas de pouvoir protecteur sur tel organe, qu'elle n'a qu'un pouvoir destructeur.

Le jour même où je présentais ce malade de démonstration à la Société de dermatologie, le 7 avril 1927 (p. 234), plusieurs des membres présents signalèrent aussitôt des cas semblables et je cite textuellement ces faits.

M. François Dainville. — Je ne puis que confirmer ce que vient de dire M. Gougerot, en citant le malade que j'ai montré aujourd'hui à la Société de dermatologie ; il a eu la malaria en 1916 — en même temps qu'un chancre syphilitique — et actuellement il a un tabes très caractérisé.

M. Milian. — Il me paraît difficile d'admettre que la malaria puisse être préventive de la syphilis nerveuse. Le malade que nous présentait tout à l'heure M. Dainville en est un exemple caractéristique, car il a eu antérieurement à sa syphilis d'assez nombreuses attaques de paludisme et cela ne l'a pas empêché d'entrer dans le tabes.

D'ailleurs, si la malaria agit pour la guérison de la syphilis, ce n'est certainement pas, comme on tend à l'écrire, en vertu d'un choc ni de l'hyperthermie. Ce n'est qu'un cas particulier de ce que j'ai décrit sous le nom de « hétérothérapie » : le traitement d'une maladie guérissant une deuxième maladie en évolution chez le sujet soigné pour la première maladie. Il s'agit sans doute de la fabrication d'anticorps sous l'influence de la première thérapeutique, et ces anticorps fabriqués en surplus par l'organisme agissent également pour la cure de la seconde. Et je me demande si ce ne sont pas ces considérations que j'ai émises il y a plusieurs années (*Paris médical* : L'hétérothérapie — 1921), qui ont incité M. Wagner à la malariathérapie.

J'ai observé un cas réellement curieux de cette hétérothérapie et qui m'a vivement frappé. Il s'agissait d'un de mes camarades d'internat qui avait eu la syphilis lorsqu'il était étudiant. Il vint me trouver vers l'âge de quarante ans, avec des troubles cardiaques accentués, crises d'asthme cardiaque nocturne, dyspnée d'effort en rapport avec des intermittences qui l'impressionnaient péniblement. Un traitement assez prolongé, mais irrégulièrement suivi, amena une amélioration de ces troubles cardiaques, mais ceux-ci persistaient néanmoins et n'étaient pas sans inquiéter mon camarade médecin. Sur ces entrefaites, celui-ci fit une fièvre typhoïde assez grave. Connaissant l'état de son cœur, le malade était fortement inquiet sur la possibilité de résistance de son myocarde et s'attendait à voir survenir un jour ou l'autre des accidents de myocardite dont il redoutait la gravité. Or, cette fièvre typhoïde se passa sans encombre et non seulement il n'y eut aucune complication cardiaque, mais encore tous les troubles du cœur disparurent, subjectifs comme objectifs, et il devint impossible de déceler la moindre trace d'arythmie. Cette guérison s'est maintenue à ce jour depuis trois ans et mon malade n'a présenté aucun symptôme syphilitique nouveau depuis cette époque. Bien mieux, les érosions ponctuées que j'avais remarquées chez lui et qui m'avaient fait lui conseiller, plusieurs années avant le traitement antisyphilitique puisqu'elles nous apportaient la preuve de l'activité de sa maladie, avaient entièrement disparu des ongles. Il a été impossible d'en retrouver depuis deux ou trois ans que la fièvre typhoïde est guérie.

M. Lévy-Franckel. — Je ne crois pas qu'il soit exact de dire que la malaria ait, à elle seule, un effet curatif sur la syphilis nerveuse. La technique consiste, après avoir inoculé la malaria au sujet atteint de syphilis nerveuse, à laisser apparaître et évoluer les accès fébriles et à faire, après douze accès environ, un traitement actif par les arsenicaux. J'ai eu un très beau résultat qui tient actuellement depuis dix-huit mois, avec Vinchou, chez une paralytique générale qui a reçu des doses de novarsénobenzol allant jusqu'à 1gr,05. Il semble que la malaria inoculée au malade agisse comme sorte de mordançage, favorisant l'action du traitement spécifique, mais ne suffise pas à elle seule à améliorer ou à guérir la syphilis nerveuse.

M. Ravaut. — Je connais deux malades chez lesquels le typhus d'une part, le paludisme d'autre part n'ont pas empêché l'évolution d'une syphilis nerveuse.

M. Gougerot. — A M. Milian, je répondrai que je fais très nettement la distinction du pouvoir préventif de la malaria qui me semble douteux et le pouvoir curatif certain, au moins momentané, de la malaria sur la paralysie générale progressive. En effet, j'ai suivi plusieurs cas de paralysie générale progressive traités par M. le professeur H. Claude avec la malariathérapie, qui étaient cliniquement et humoralement guéris : céphalo-rachidien normal ; 1 lymphocyte par millimètre cube ; 0gr,20 d'albumine ; Bordet-Wassermann et benjoin colloïdal négatifs.

A M. Franckel, je répondrai que la malaria spontanée de notre malade fut suivie de traitement arsenical. Donc, même avec le 914, la malaria me paraît ne pas pouvoir prévenir la syphilis nerveuse.

A la séance suivante de la Société de dermatologie, en mai 1927, MM. A. Sézary et A. Barré (p. 316) confirmaient notre conclusion :

« Contrairement à l'opinion de Mattauschel et Pilcz et conformément aux conclusions exprimées par M. Gougerot dans la séance précédente nous ne croyons pas que

le développement du paludisme chez un syphilitique mette ce dernier à l'abri d'une lésion nerveuse ou de la paralysie générale. »

Et ils citaient quatre nouveaux exemples « absolument démonstratifs ».

Ils ajoutaient :

« Ainsi donc, l'hypothèse sur laquelle se sont basés les auteurs qui ont institué la malariathérapie de la paralysie générale est erronée. Et si l'on veut expliquer les bons effets que donne cette méthode thérapeutique dans certains cas, il ne faut pas invoquer un prétendu antagonisme entre le tréponème et l'hématozoaire. C'est d'ailleurs une opinion que l'un de nous a déjà exprimée ici même en se basant précisément sur les observations que nous rapportons aujourd'hui. Il nous paraît donc inutile de faire courir les dangers incontestables de l'impaludation aux syphilitiques dans le but de les mettre à l'abri de complications nerveuses, comme le font les auteurs viennois et comme MM. A. Marie et P. Chevallier l'ont proposé en France. Ces faits montrent enfin que, contrairement à ce que pensent certains auteurs, l'absence ou la rareté de la paralysie générale chez les indigènes de l'Afrique ne saurait être due à l'existence du paludisme dans les régions où ils habitent. »

Dans la discussion, M. Marcel Pinard intervenait en disant :

« La malaria n'a aucune influence préservatrice contre les accidents nerveux de la syphilis. Mais au point de vue thérapeutique, elle a eu le grand mérite de convaincre les psychiatres de la nécessité et de l'utilité des traitements arsenicaux intensifs dans les syphilis nerveuses, le traitement arsenical paraissant aidé par le choc de la malariathérapie. (P. 317.) »

Nous terminions la discussion en concluant : « Nous sommes heureux de voir nos observations confirmées par celles de MM. Sézary et Pinard. A la fin de ma communication, j'ai insisté sur un contraste que nous ne comprenons pas : pourquoi la malaria, certainement efficace au point de vue curatif, est-elle inefficace au point de vue préventif ? »

* * *

Conclusions pratiques. — Nous pourrions citer d'autres cas semblables, car ils sont loin d'être exceptionnels : paralysie générale progressive, tabes, syphilis cérébrale et myélites, mais ces observations ne sont contestées par personne et ce seraient des redites inutiles.

La question paraît donc jugée pour les auteurs français, et, au point de vue pratique, elle était importante à soulever au moment où des auteurs étrangers proposent d'inoculer systématiquement la malaria chez *tous* les syphilitiques afin de réaliser une prophylaxie « certaine » des syphilis nerveuses.

En effet, si ces auteurs avaient raison, si la malaria prévenait les syphilis nerveuses, l'inoculation systématique de la malaria à tous les syphilitiques serait défendable malgré ses dangers.

Mais les faits résumés ci-dessus prouvent que la malaria spontanée contractée après la syphilis n'empêche pas l'éclosion des syphilis nerveuses ; on ne peut donc admettre la malariathérapie préventive systématique jusqu'à plus ample informé ; ce fut la conclusion unanime de la discussion de la Société de dermatologie.

A notre avis, il faut continuer de surveiller les syphilitiques latents suivant les règles des auteurs français : cliniquement et humoralement (1) : s'il n'y a aucun soupçon de syphilis nerveuse, la pyrétothérapie ou la malariathérapie paraît inutile.

Si les examens révèlent une syphilis méningée ou nerveuse commençante, il faut agir rapidement, par les traitements habituels : arsenic, bismuth, mercure.

Si ces traitements n'agissent que lentement ou incomplètement ou nullement, il faut tenter la pyrétothérapie sous forme de malaria, ou plus prudemment les injections veineuses de Dmelcos, suivant la méthode Sicard (2) : injections veineuses de vaccins antichancrelleux de Nicolle (Dmelcos de Poulenc) comme dans le traitement du chancre mou ; cette pyrétothérapie aseptique paraît moins dangereux que l'inoculation de la malaria, car elle n'infecte pas l'organisme d'une maladie qui n'est pas inoffensive, et l'on sait la gravité fréquente du paludisme ; il en est de même de l'inoculation de la fièvre récurrente préférée par d'autres au paludisme (Auguste Marie).

C'est seulement si cette pyrétothérapie aseptique échouait que nous tenterions l'inoculation du paludisme car, d'après d'autres auteurs, l'injection d'une substance pyrétogène ne semble pas avoir dans la paralysie générale progressive confirmée l'efficacité du paludisme. Puisque les autres techniques auraient échoué, nous n'aurions plus de scrupules à injecter en pareil cas le paludisme, car le risque du paludisme serait compensé par le risque de laisser évoluer une syphilis nerveuse qui pourrait être grave.

En un mot, attendons que le rôle préventif du paludisme soit démontré, et puisqu'il n'en est pas ainsi et jusqu'à preuve du contraire, réservons-le aux cas de syphilis nerveuse après échec de la pyrétothérapie aseptique.

(1) Voy. par exemple notre conduite dans notre livre : *Traitement de la syphilis en clientèle*, 4e édition, chez Maloine, chapitre XVIII, p. [illegible].

(2) Sicard, Haguenau et Wallich, Pyrétothérapie réglée dans la paralysie générale progressive par injection veineuse de vaccins antichancrelleux (*Société de neurologie*, 7 juillet 1927 ; *Presse médicale*, 14 septembre 1927, p. 74).

AMYOTROPHIE LOCALISÉE (TYPE ARAN-DUCHENNE) D'ORIGINE SYPHILITIQUE

EN COEXISTENCE AVEC DES SYPHILIDES TUBERCULEUSES CUTANÉES

PAR MM.

L. DANEL et J. DEREUX

(de Lille).

Les recherches anatomo-cliniques de ces dernières années ont montré le rôle très important que joue la syphilis dans l'apparition des amyotrophies, soit qu'elles revêtent le type d'une amyotrophie progressive généralisée, soit qu'elles se présentent sous la forme d'une atrophie localisée. Nous avons eu l'occasion d'observer une malade atteinte d'une atrophie localisée aux éminences thénar : la relation de son observation nous semble digne, à divers égards, de retenir l'intérêt.

Mme M..., cinquante-trois ans, vient consulter l'un de nous, le 14 février 1927, pour une éruption tuberculo-ulcéreuse, spécifique de par sa teinte et sa disposition générale, et siégeant à la face dorsale de la main droite, ainsi que sur le bord externe du poignet. En même temps, on remarque une atrophie extrêmement nette des éminences thénar, droite et gauche, dont la malade ne se préoccupe nullement. Elle ne peut préciser le début de cette atrophie. Toutefois, en 1918, alors qu'elle tournait des obus, elle était gênée de temps en temps pour accomplir certains mouvements du pouce. La gêne augmentait par temps froid. Il n'y eut pas de douleurs concomitantes, semble-t-il. Un médecin a porté le diagnostic d'affection rhumatismale qu'il a soignée par les médications appropriées.

Examen, juillet 1927. — L'atrophie est typique et réalise la disposition que l'on observe dans le syndrome d'Aran-Duchenne, au début de son évolution : atrophie des éminences thénar, un peu plus marquée à droite, avec attitude du pouce caractéristique. Il ne semble pas exister d'atrophie des éminences hypothénar et des interosseux. Les muscles de l'avant-bras et du bras ont leur consistance et leurs reliefs normaux.

Les mouvements du pouce sont très limités et se font sans force : mouvement d'opposition, mouvement d'abduction surtout. Les mouvements commandés par les muscles de l'éminence hypothénar, de même que ceux qui sont sous la dépendance de l'action des interosseux, sont correctement exécutés, avec une force qui paraît normale. Nous n'avons observé aucune secousse fibrillaire pendant de longs et nombreux examens.

Il n'y a aucun trouble de la sensibilité, ni subjectif, ni objectif. Les réflexes tendineux sont tous égaux et normaux tant aux membres supérieurs qu'aux membres inférieurs. Il en est de même pour les réflexes cutanés. Le réflexe plantaire se fait en flexion des deux côtés.

Nerfs crâniens. — Il n'y a à signaler qu'une irrégularité du contour des pupilles. Ces dernières réagissent parfaitement à la lumière et à l'accommodation.

L'examen électrique classique, pratiqué obligeamment par le Dr d'Halluin, a montré une réaction de dégénérescence, très nette dans les muscles des éminences thénar et hypothénar droites ; à gauche, dans les muscles symétriques, il n'y avait qu'une hypoexcitabilité au courant faradique, sans inversion de la formule au courant galvanique. Les muscles de l'avant-bras et du bras répondent normalement à l'excitation électrique.

Dans le sang, les réactions de Bordet-Wassermann et de Hecht sont fortement positives + + +.

L'analyse du liquide céphalo-rachidien, faite par notre ami le Dr Chaudelier, a donné les résultats suivants :

Lymphocytes : 1,2 par millimètre cube (Nageotte).

Albumine : 0gr,25 (Sicard).

Réaction de Bordet-Wassermann : négative.

Réaction du benjoin colloïdal : partiellement positive (réaction simplifiée, pratiquée avec cinq tubes : 1 2 2 1 1).

Il n'y a rien à signaler à l'examen des autres appareils.

Tension artérielle : 14-8 (Vaquez). Urines normales.

Rien n'est à retenir des antécédents de cette malade.

Deux points nous semblent devoir attirer surtout l'attention dans cette observation :

1° La localisation de l'atrophie aux petits muscles de la main ;

2° L'existence d'accidents cutanés indubitablement syphilitiques, qui viennent, avec les résultats des réactions humorales, signer la nature syphilitique de cette atrophie.

1° Depuis les travaux de Raymond (1893), de Léri (1903), de Lerouge, le rôle de la syphilis dans la détermination des atrophies musculaires progressives a été démontré par des preuves anatomo-cliniques. Ce sont des faits actuellement bien établis, et tout récemment M. Christophe, consacrait à leur étude une thèse très documentée (1). En 1912, P. Marie et Ch. Foix décrivaient « l'atrophie isolée non progressive des petits muscles de la main ». Ils en schématisaient trois types :

Un type diffus : thénaro-hypothénarien ;

Un type limité : thénarien ;

Un type limité : hypothénarien.

Ils réservaient une place prépondérante à la syphilis dans l'étiologie de ces atrophies. Ils faisaient néanmoins de cette affection une entité définie, différente de l'atrophie musculaire progressive. Ils ne contestaient pas toutefois la parenté de ces deux syndromes, puisqu'ils étaient réunis par les liens de leur nature le plus souvent myélopathique et de leur origine syphilitique. Mais, pour eux, l'atrophie isolée, non progressive, des petits muscles de la main constituait, par la prédominance unilatérale, la limitation stricte aux petits muscles de la main, la lenteur et l'absence de progression vers les autres groupes

(1) J. CHRISTOPHE, Contribution à l'étude clinique et anatomique des amyotrophies spinales d'origine syphilitique. Thèse de Paris, 1927.

musculaires, une affection bien différente de l'atrophie musculaire progressive. « La lenteur de l'évolution constitue en effet un élément caractéristique..., il sépare de façon absolue les amyotrophies non progressives des amyotrophies par poliomyélite ou par méningo-myélite syphilitique avec lésions cellulaires diffuses, où l'atteinte des membres supérieurs est à la fois plus diffuse et plus ou moins rapidement progressive (1). »

Tel n'est pas l'avis de M. Christophe qui, se basant sur le fait, « si souvent observé dans les formes progressives, de l'évolution par à-coups avec rémission entre chaque poussée évolutive, rémission pouvant se prolonger pendant plusieurs années », considère « les formes localisées comme des variétés d'une même affection ne donnant lieu qu'à une seule poussée au cours de l'évolution » (2).

Quoi qu'il en soit de cette interprétation nosologique, les faits demeurent. Celui que nous avons observé entre dans le groupe thénarien de P. Marie et Ch. Foix (il n'y a que l'étude des réactions électriques qui montre la participation des éminences hypothénar au processus dégénératif). C'est une affection non évolutive, fixée depuis huit ans.

2º Cette atrophie isolée est sous la dépendance de la syphilis.

Sans parler de l'argument de fréquence qui s'appuie sur les études anatomo-cliniques de P. Marie et Ch. Foix, il est une série de signes qui viennent témoigner en faveur de la syphilis :

a. De ces signes, l'existence d'accidents cutanés, si elle n'est pas un élément de certitude, est néanmoins un gros élément de présomption. Il est, par ailleurs, assez exceptionnel pour que nous nous y arrêtions. Les cas sont peu nombreux dans la littéraure médicale de coexistence d'une amyotrophie et d'accidents cutanéo-muqueux, nettement syphilitiques. M. Christophe cite ceux d'Eisenlohr (lésions syphilitiques récentes du voile, gommes de la joue et de la lèvre inférieure) et de Lannois et Lévy (« cicatrice de glossite gommeuse et orchi-épididymite droite, améliorée par le traitement spécifique ») (3).

Dans notre cas, les lésions cutanées sont réparties en trois groupes, au niveau de l'extrémité du membre supérieur droit. C'est d'abord sur le dos de la main une sorte de papulo-tubercule étalé, des dimensions d'une pièce de deux francs, sans halo violâtre, de teinte rouge un peu sombre et ulcéré sur les deux tiers de son étendue. L'ulcération n'est pas creusante, avec suintement séro-purulent peu abondant et débris de croûtelles jaune brunâtre.

Sur le bord cubital, quelques éléments faisant saillie, mais moins colorés, paraissent plus profonds et groupés sans ordre. L'un d'entre eux est nettement abcédé : il laisse évacuer un peu de pus concret, jaunâtre. Pas de bourbillon. Au microscope, le pus de cet abcès est presque stérile ; on n'y constate la présence que de quelques diplocoques, sans caractère.

Enfin, sur la face antérieure du poignet, il existe un élément étalé, sans festonnement, sans margination, ni ulcération, à bords en pente douce, des dimensions d'une pièce de cinq francs. Il rappelle, par ses caractères généraux de coloration et d'étalement, mais avec atténuation, certaines syphilides tuberculeuses en nappe.

Cette éruption, ni douloureuse, ni prurigineuse, est apparue il y a un mois environ. La malade déclare avoir eu déjà, dans cette même région, d'autres lésions analogues, mais qui ont guéri spontanément sans laisser de cicatrices.

Une biopsie pratiquée sur un élément profond du bord cubital de la main, non ulcéré, donne sur coupe les renseignements suivants. Dans la profondeur du derme et l'hypoderme, la petite masse plus ou moins globuleuse de tissu morbide est constituée dans l'ensemble par un infiltrat dense, plasmatico-lymphocytaire surtout, nettement orienté en traînées et en amas autour des vaisseaux. Nombreux capillaires gorgés de sang. Artérioles et veinules généralement épaissies. Pas de micro-abcès à polynucléaires. Pas de caséification, pas de formations tuberculoïdes.

Ces syphilides tuberculo-gommeuses disparaissent d'ailleurs sans difficultés, après dix injections d'hydroxyde de bismuth.

A la constatation de ces lésions cutanées s'ajoute celle de la déformation du contour des pupilles.

b. Les résultats des réactions humorales dans le sang et le liquide céphalo-rachidien viennent confirmer l'hypothèse de l'étiologie syphilitique.

La réaction de Bordet-Wassermann est très fortement positive dans le sang. Elle est négative dans le liquide céphalo-rachidien, tandis que la réaction du benjoin colloïdal y est partiellement positive. Ces résultats demandent à être interprétés :

1º Il n'est pas rare de trouver une réaction de Bordet-Wassermann négative dans le liquide céphalo-rachidien de malades atteints d'amyo-

(1) P. MARIE et CH. FOIX, L'atrophie isolée non progressive des petits muscles de la main (*Nouvelle Iconogr. de la Salpêtrière*, 1912, p. 446).

(2) J. CHRISTOPHE, *loc. cit.*, p. 39.

(3) LANNOIS et LÉVY, Atrophie musculaire progressive simulant le type Aran-Duchenne chez un syphilitique (*Écho méd. de Lyon*, 15 avril 1900, p. 109).

trophie d'origine syphilitique. M. Christophe a noté l'inconstance des réactions de la syphilis dans le sang et le liquide céphalo-rachidien « dans bon nombre de cas où pourtant l'étiologie ne pouvait faire de doute » (sur 19 cas pour lesquels l'origine syphilitique était certaine, 8 avaient un Bordet-Wassermann négatif dans le liquide céphalo-rachidien) ;

2° Nous notons une dissociation entre la réaction de Bordet-Wassermann dans le sang, qui est positive, et la réaction dans le liquide céphalo-rachidien qui est négative. Cette dissociation, signalée par M. Christophe dans 4 cas, se rencontrait dans des formes localisées non évolutives. Il en est de même dans notre cas ;

3° Nous remarquons une dissociation entre la réaction de Bordet-Wassermann négative dans le liquide céphalo-rachidien et la réaction du benjoin colloïdal partiellement positive dans le même liquide. Pareille dissociation est rare. Elle est pourtant signalée dans le tableau comparatif de la thès de M. Christophe (tableau n° 4, p. 66). Mais dans le cas qu'il cite, la dissociation se fait en sens inverse : la réaction de Bordet-Wassermann est positive tandis que celle du benjoin colloïdal est négative.

c. Enfin il reste à discuter le mécanisme d'action de la syphilis dans l'apparition de cette amyotrophie. S'agit-il d'une névrite? S'agit-il d'une myélopathie? Il est très difficile de se prononcer. Il n'y a aucun signe de névrite ; il n'y en a pas davantage qui puisse révéler l'atteinte des centres. Mais, comme dans le plus grand nombre des cas anatomiquement étudiés on observe une lésion médullaire, comme on peut penser, avec Christophe, que la plupart de ces formes localisées sont des formes cliniques des amyotrophies spinales syphilitiques, nous penchons en faveur d'une origine myélopathique de l'atrophie.

Une fois de plus, le virus syphilitique aurait manifesté sa prédilection pour le segment inférieur de la moelle cervicale doué, semble-t-il, d'une fragilité particulière, de nature jusqu'ici assez mystérieuse. Cette prédilection, on le sait, d'ailleurs, n'est pas spéciale à l'infection tréponémienne. Et MM. Pierre Marie et Foix font remarquer à ce sujet, avec beaucoup d'à-propos, que le fait s'observe encore dans la syringomyélie et la pachyméningite hypertrophique, qui « débutent ou prédominent dans cette région ».

VALEUR PRATIQUE DES MESURES DE LA FLOCULATION PAR LE PROCÉDÉ PHOTOMÉTRIQUE

PAR

M. RUBINSTEIN

Dans une série de travaux parus précédemment (1), nous avons exposé les résultats de nos recherches concernant le séro-diagnostic de la syphilis par les procédés de floculation directe (Sachs-Georgi, Meinicke, Kahn).

La réaction de Bordet-Wassermann a toujours été considérée comme une réaction de floculation qui se passe entre le sérum sanguin et les extraits d'organes préparés d'une certaine façon et ramenés à un état physique approprié. Cette floculation, encore non visible, est révélée par l'addition d'un réactif aussi sensible que l'*alexine* fournie dans la réaction de Bordet-Gengou par le sérum de cobaye. Il y a même intérêt à l'ajouter aux réactifs floculants (sérum + extrait d'organe) le plus vite possible, pour lui offrir une surface d'adsorption (fixation) plus grande, avant l'agglomération des particules des lipides et du sérum (floculation).

Par certains artifices on est arrivé à rendre le floculum *visible* à l'œil nu. Ces tentatives, commencées aussitôt après l'application des principes de la réaction de Bordet-Gengou à la syphilis par Wassermann (réaction de fixation), ont été rendus en quelque sorte pratiques par Meinicke, Sachs-Georgi, etc. La préparation des extraits d'organes, leur réglage physique, la technique de la réaction même ont été poussés jusqu'à l'obtention de résultats presque instantanés (immédiats ou demandant quelques minutes), brutaux et nettement perceptibles à l'œil nu. Des réactions de *floculation* sont nées, les réactions d'*opacification*, faciles à régler, faciles à exécuter, faciles à lire. Bien que les résultats aient pu être chiffrés, d'après une échelle de graduation étendue, les auteurs ont préféré mettre entre les mains des sérologistes des réactions simples, aussi nettes que possible, sans trop s'occuper des notions quantitatives rendues toutefois suffisantes pour les besoins pratiques. Mais rien n'empêche la constitution d'*échelles* d'appréciation des résultats dans n'importe quelle réaction et une notation chiffrée. C'est ainsi que dans le procédé de Meinicke, qui reste un des plus

(1) Voy. *la Presse médicale*, n° 95, 1924 et n° 10, 1927; *Soc. de derm. et de syphigr.*, 1922, n° 5; 1924, n° 4; 1925, n° 7; 1926, n° 3.

accessibles, on pourrait chiffrer les résultats en se basant par exemple sur la vitesse d'apparition du floculum et sur l'intensité de ce dernier. De même pour la réaction de Bordet-Wassermann, les résultats colorimétriques ont été notés par les uns de 0 à 100, par d'autres de 0 à 8, etc., par d'autres encore par Σ chiffrés ou par des croix.

***

M. Vernes a beaucoup insisté sur la « mesure de l'infection syphilitique » qu'il a d'abord appliquée avec une terminologie spéciale à la réaction de Bordet-Wassermann, au procédé photométrique dans la suite. Ce dernier exige l'obtention de granules fins dans la préparation des extraits de cœur. Le réglage physique s'obtient facilement avec les extraits préparés par une double extraction (acétone + alcool, par exemple). L'extrait couramment employé dans la réaction de Bordet-Wassermann, notamment l'extrait acétono-alcoolique de Bordet-Ruelens, s'y prête admirablement bien et a été employé par Dreyer et Ward dans leur procédé de floculation (avec la cholestérine en plus). Ce réglage peut être acquis même sans aucun appareil spécial : l'agitation à la main suffit. L'extrait de Bordet-Ruelens (antigène dans la réaction de Bordet-Wassermann) a été d'ailleurs reconnu par les auteurs apte à floculer sous l'influence des sérums chauffés.

M. Vernes a préconisé son « peréthynol » (nom commercial désignant une préparation par le perchlorure d'éthylène + alcool), d'une fabrication plus compliquée et présentant des désavantages sérieux sur lesquels Douris, l'ancien collaborateur de Vernes, s'exprime de la façon suivante : « L'épuisement préalable au moyen du perchlorure d'éthylène n'est cependant pas recommandable. Ce produit, en effet, s'altère au contact de l'air avec facilité en dégageant de l'acide chlorhydrique gazeux qui altère les produits biologiques avec lesquels il se trouve en contact, etc. (1). »

L'extrait de Bordet-Ruelens ne pourrait-il remplacer le « peréthynol »? Il est d'une préparation courante, accessible à tous et peut être ramené, s'il le faut, à 15 p. 1 000 d'extrait, comme le fait Vernes pour le « peréthynol ». Ce qui présenterait une réelle économie, vu le prix d'achat élevé du peréthynol.

(1) Voy. Douris, *Guide pratique pour l'analyse du sang*, 1925, p. 165, chez Vigot frères.

***

La technique photométrique permet de graduer les résultats sérologiques sur une large échelle. Tout comme la technique colorimétrique de Thomsen et Boas dans la réaction de Bordet-Wassermann, elle apporte une certaine précision basée sur l'application des phénomènes optiques aux troubles résultant de l'association du sérum aux lipides. « Mais si du point de vue purement abstrait, les questions de photométrie se ramènent à des questions de mesures d'énergie transportée par des faisceaux lumineux, du point de vue pratique l'importance de l'œil est telle que l'on est obligé de donner une place à part aux résultats de son jugement... Deux flux peuvent être égaux et produire sur l'œil des effets complètement différents. A énergie égale, les radiations produisent des impressions très inégalement intenses. L'œil est un récepteur fortement *sélectif*... Enfin, les impressions produites par des radiations diffèrent non seulement au point de vue de l'intensité, mais aussi de la qualité (couleur). Tous les procédés de mesure photométrique visuelle sont des procédés de comparaison par égalisation. Les deux rayonnements ne donnent généralement pas la même impression de *couleur*, etc. »

Voilà en quels termes s'explique le professeur Fabry au sujet de la photométrie en général dans ses leçons faites à l'Institut optique (mai 1924, Édition de la *Revue d'optique*).

Dans le cas qui nous occupe, les résultats s'obtiennent par différence de deux lectures optiques : sérum + lipides d'une part, et sérum + eau alcoolisée d'autre part. Pour accepter cette façon de procéder, il faudrait connaître les lois qui régissent l'équilibre de ces deux états dissemblables. Le procédé de Meinicke nous paraît plus logique : sérum + lipides et sérum additionné d'un *antifloculant* (formol) + lipides. Dans le procédé photométrique, l'erreur est pour ainsi dire double en raison de ces deux lectures optiques. *Lors de deux examens* successifs ces résultats peuvent présenter un écart notable.

Ces réserves sont nécessaires à mettre en évidence pour ne pas attribuer aux résultats des valeurs absolues, d'autant plus dangereuses que les chiffres fascinent les personnes non ou peu compétentes.

Dans la technique photométrique interviennent encore la question des dimensions des particules, leur stabilité, l'homogénéité du milieu, les phénomènes météorologiques, le tout aboutissant à des

lois assez discutables. C'est ainsi qu'une courbe d'étalonnage qui devait mesurer l'infection syphilitique en milligrammes par centimètre cube de sérum (*La Presse médicale*, 3 décembre 1921) est capable de donner des *surprises* avec les humeurs syphilitiques (réponse de Vernes à Cheneveau dans la *Presse médicale* du 25 février 1922). Malgré le réglage préalable des *extraits d'organes*, on ne règle pas par le *terme* de la réaction, qui suit ses voies capricieuses, la floculation n'étant pas toujours terminée dans les quatre heures exigées par la technique (le fait est fréquent pour les réactions chimiques ou physico-chimiques ne s'effectuant pas instantanément).

Quel que soit l'attrait que présente une bonne instrumentation et la traduction des résultats en chiffres, il faut se garder d'attribuer à ceux-ci une valeur qu'ils ne possèdent pas. Et surtout ne pas laisser s'accréditer dans l'opinion publique et médicale les notions d'équivalence entre la « syphilimétrie » et l'infection même. Nombreux sont les cas où l'infection syphilitique est traduite par un degré photométrique : 0 = réaction négative. Les notions de « syphilimétrie » et encore bien plus, schématisées, offrent un réel danger, surtout si nous consultons les résultats pratiques.

***

Quelle est la valeur pratique du procédé photométrique? Quelle est sa valeur par rapport à la réaction de Bordet-Wassermann et les autres procédés de floculation directe, de technique simple et ne nécessitant aucune instrumentation, tels que le procédé de Meinicke?

Les auteurs des procédés de floculation sont unanimes pour les employer concurremment à la réaction de Bordet-Wassermann. Suivant la technique de cette dernière réaction, faite ou non en association avec d'autres méthodes colorimétriques (Hecht, Jacobsthal, etc.), les résultats concordent dans un nombre plus ou moins élevé de cas.

Le seul fait qu'il existe des discordances, même pour les cas graves, oblige les auteurs à avoir recours à deux méthodes au moins. C'est ainsi que, pour Meinicke, la réaction de Bordet-Wassermann, peu sensible dans la syphilis primaire et dans la syphilis latente, fournit parfois des réactions négatives avec une floculation positive. D'autre part, on rencontre toujours des sérums syphilitiques positifs au Wassermann et négatifs à la floculation. D'où Meinicke conclut (1) que « les Instituts et les laboratoires chargés du sérodiagnostic de la syphilis, tout en introduisant dans la pratique courante les nouvelles méthodes sérologiques, ne doivent nullement abandonner l'ancienne réaction de fixation de l'alexine. Meinicke demande toutefois la décentralisation des examens de sang au point de vue syphilis, devenue possible, grâce à la simplicité, à la rapidité et au bon marché de ses méthodes. Mais pourquoi le privilège d'un dépistage sérieux de la maladie est-il réservé uniquement aux « instituts et grands laboratoires »? Pourquoi ceux-ci doivent-ils avoir recours à plusieurs méthodes : la responsabilité du médecin et du laboratoire n'est-elle pas la même *dans tous les cas*? Et ne voyons-nous pas trop souvent les « grands laboratoires » se dispenser de cette règle de conduite?

(1) Voy. *Annales de l'Institut Pasteur*, 1926, n° 10, p. 880.

***

Pour M. Vernes, le procédé photométrique suffit à traduire l'état de l'infection. Cette position est absolument inadmissible. La traduction des résultats en chiffres par une technique réglée instrumentalement (et à gros frais) n'exclut ni les erreurs, ni l'impossibilité de vaincre les caprices et les difficultés d'interprétation que peut offrir toute réaction biologique. Le contrôle syphiligraphique et « syphilimétrique » a d'ailleurs aidé à accepter des notions aussi élémentaires pour chaque biologiste.

Personnellement, nous voyons un avantage considérable dans l'association de trois méthodes colorimétriques (Wassermann + Hecht + Jacobsthal). Et non seulement un avantage, mais une obligation, une nécessité qui découle de notre expérience déjà longue et qui s'affirme de plus en plus comme conclusion de nos recherches comparatives. Nous ne nous refusons pas à leur associer toute autre méthode, pourvu qu'elle offre des garanties de spécificité et de sensibilité suffisantes.

Cette dernière condition n'est pas réalisée par le procédé photométrique.

Pour éclairer un diagnostic, la clinique demande au laboratoire une réponse claire, nette. Si les méthodes biologiques ne peuvent pas la satisfaire dans tous les cas, le nombre de réactions douteuses doit être réduit au minimum.

Il suffit de parcourir la littérature concernant le procédé photométrique pour se rendre compte que ce dernier ne peut pas répondre à ces desiderata. Quel est le chiffre photométrique qui affirme la spécificité?

Est-ce 27, indice « juridique » de l'infection, est-ce les chiffres = 6 — 7 qui pourraient constituer une base quelconque d'appréciation?

M. Vernes a affirmé en 1923, sur la foi de 500 000 examens, qu'un sérum normal se traduit par un degré photométrique allant de 0 à 6... De 6 à 22 les sérums sont suspects et au-dessus de 27 le sérum est syphilitique. En 1924, un sérum normal ne donne que 0 à 4. En mai 1924, un sérum est déjà un peu suspect avec des degrés photométriques de 1 à 2. De 3 à 4 : sur 100 sérums 25 sont syphilitiques et 75 non syphilitiques. De 5 à 6, 50 sont syphilitiques et seulement au-dessus de 27 la syphilis est toujours certaine (1).

Mais les chiffres en bas de l'échelle : 5 — 6 — 7, etc., créant une grande présomption (50 p. 100) en faveur de l'infection, sont-ils absolus? Non, car la lecture se fait au moins à 2 ou 3 unités près. Si le chiffre 6 est la limite, les chiffres 8, 9 sont-ils plus pathologiques? Les chiffres 3, 4, 5 qu'il est facile de trouver pour une réaction se traduisant par le chiffre 6 affirment-ils la négativité?

Il est vrai qu'il est recommandé, dans ces cas, de constituer la *courbe* de floculation (une seule détermination n'ayant pas de valeur pratique) par des examens successifs du même malade. Mais cette façon de procéder peut-elle s'appliquer au nombre de malades qui présentent au photomètre des chiffres douteux (au moins 15 p. 100)? L'ascension ou la descente de la courbe ne pourront, non plus, trancher la question, jusqu'au moment où un chiffre déterminé viendra nous tirer du doute. Si ce chiffre doit être celui de 27, de 22, de 10 ou de 6, le procédé photométrique perd toute valeur pratique, car nombreuses sont les manifestations syphilitiques fournissant des chiffres inférieurs, voisins des chiffres normaux, les atteignant même.

Et faut-il attendre l'ascension de la courbe pour faire perdre au malade le bénéfice d'un traitement plus précoce? Ne serait-il pas plus logique, plus humain de la part des admirateurs de l'instrumentation optique, de faire simultanément les réactions colorimétriques?

***

Pour nous rendre compte de la valeur pratique du procédé photométrique avec le « peréthynol » comme test, nous avons comparé ses résultats aux résultats fournis par notre procédé colorimétrique habituel (Wassermann + Hecht + Jacobsthal) et à ceux fournis par le procédé de Meinicke (opacification), le tout, bien entendu, à la lumière d'une enquête clinique.

Nous avons déjà, à maintes reprises, attiré l'attention sur la valeur des résultats colorimétriques par le triple procédé de Wassermann + Hecht + Jacobsthal. Ils se contrôlent mutuellement, et ayant recours aux mêmes réactifs, se complètent. Ils permettent d'attribuer une valeur plus grande aux réactions faibles ou limite et surtout au procédé de Hecht, dont les multiples techniques prêtent souvent à discussion.

Les réactions concordent qualitativement pour la presque totalité des cas de syphilis non traités. Chez les malades en traitement, dans la syphilis latente, dans la syphilis héréditaire, le Wassermann est peu sensible : il se montre négatif, tandis que le Hecht et le Jacobsthal sont positifs. Plus rarement, soit le Jacobsthal seul, soit le Hecht seul accusent une positivité, ce dernier pouvant toutefois ne pas être spécifique. Chez les malades en traitement, on obtient généralement des réactions de Wassermann de plus en plus faibles, enfin négatives ; tandis que le Jacobsthal est à son degré de positivité le plus élevé, puis fléchit et devient négatif à son tour si le traitement a été prolongé.

Comme nous l'avons fait pour tous les autres procédés de floculation directe, nous classerons aussi pour le procédé photométrique les résultats par ordre d'intensité colorimétrique : les réactions fortes se rencontrant surtout chez les malades pour lesquels il s'agit d'établir un diagnostic (catégorie la plus importante), les réactions dissociées pour les malades en traitement.

***

1° Pour les réactions colorimétriques fortes (Wassermann + Hecht + Jacobsthal au maximum de positivité = + + + +), le procédé photométrique nous a fourni les chiffres suivants (M = Meinicke).

D O = 54, 34, 13, 65, 15, 77, 6, 0, 21, 0, 13,
M = + + + + + + + + + + +
69, 25, 44, 99.
+ + + +.

D O = 36, 14, 24, 23, 7, 6, 20, 65, 95, 3, 29,
M = + + + + + 0 + + + + +f.
2:
0.

(1) Certains auteurs acceptent le procédé photométrique « comme s'avérant d'autant plus caractérisé que le degré de floculation est plus élevé ». La « précision des chiffres devient un réel embarras ».

(D O = 5, plaques muqueuses ; D O = 0 : syphilis conjugale ; troubles cardiaques chez une femme dont le mari a contracté la syphilis il y a douze ans. D O = 0 : syph'lis il y a neuf ans (roséole), deux mois de traitement. Actuellement, vertiges, insomnies. D. O = 3 : syphilis conjugale ; hémiplégie gauche. D O = 2 : tabès, syphilis ignorée.)

Dans cette catégorie de réactions colorimétriques fortes (27 sérums), deux résultats optiques sont entièrement négatifs (D O = 0), 3 résultats au-dessous de 6 et 14 au-dessous de 27.

Le Meinicke a été positif pour les D O = 5, 0, 0 et 3, par contre négatif pour la D O = 6.

2° Pour les réactions colorimétriques plus faibles (de Wassermann + + +, Jacobsthal + + + +, à Wassermann +, Jacobsthal + + + ou + +), nous relevons les résultats suivants :

D.O = 3, 105, 14, 60, 12, 4, 0, 0, 5, 4, 7, 0
M = 0, + + + + +f. + + + 0 + 0,
1, 13, 0, 16, 0, 2, 6, 0, 16.
0 + 0 + + 0 + +f. +.

Six fois les résultats optiques sont négatifs (D O = 0) et cinq fois au-dessous de 6. Tandis que les trois réactions colorimétriques sont positives vingt et une fois et le Meinicke quinze fois, le procédé optique n'est réellement positif que dix fois.

3° En descendant encore dans la gamme des réactions colorimétriques de plus en plus faibles, avec Wassermann déjà négatif et Hecht et Jacobsthal positifs, le procédé optique devient de moins en moins sensible, perdant même le droit de cité :

W = 0; Hecht = positif; J = +, ++, +++, ++++ :

D O = 3, 0, 4, 5, 0, 1, 0, 2, 2, 4, 56, 2, 2.
M = 0 0 + 0 0 + 0 0 0 0 + + 0.

(D O = 56 : Σ en traitement depuis trois ans.)

4° Enfin pour une réaction colorimétrique positive uniquement au Jacobsthal (Wassermann = 0, Hecht = 0, Jacobsthal = + + +), la D O a été de 1 et le Meinicke = +.

5° Sept réactions ont été positives uniquement au Hecht (2 probablement non syphilitiques, 3 chez des syphilitiques héréditaires et 2 chez des malades en traitement) avec :

D O = 4, 1, 1, 0, 4, 4, 4.
M = 0 0 0 0 + + 0.

6° Parmi les réactions colorimétriques entièrement négatives, nous rencontrons :

D O =	0 — 88	fois.
	1 — 47	—
	2 — 34	—
	3 — 23	—
	4 — 21	—
	5 — 14	—
	6 — 9	—
	7 — 2	—
	8 — 1	—
	9 — 1	—
	10 — 2	—
	11 — 1	—

avec Meinicke, deux fois positif avec D O = 0 et 1 chez deux malades en traitement prolongé.

Bien entendu, nous ne pouvons pas attribuer à ces chiffres faibles des valeurs absolues, car le caractère individuel de lecture peut entrer en ligne de compte. La suspicion que M. Vernes jette même sur les chiffres 1, 2 atteindra ainsi un grand nombre de personnes, surtout non syphilitiques, d'autant plus que des résultats identiques et même plus faibles se rencontrent chez les syphilitiques avérés et en évolution. *Le procédé n'est pas spécifique.*

Le tableau montre en plus que les chiffres de 7 à 11 peuvent se rencontrer en dehors de la syphilis (11 = fièvre typhoïde; 10 = blennorragie, cancer; 9, 8 = sérums parfaitement normaux; 7, un tuberculeux).

Le seul fait que M. Vernes attribue une valeur de suspicion aux densités aussi faibles que 1 et 2 et une présomption de syphilis dans 25 p. 100 pour les D O = 3 et 4 et de 50 p. 100 pour les D O = 5 et 6, prouve le peu de certitude de cette méthode à laquelle s'ajoute son infériorité manifeste par rapport aux procédés colorimétriques et même au procédé de Meinicke. *Nombre de sérums syphilitiques échappent au contrôle photométrique.*

***

Il a été indiqué que ce dernier permet de suivre l'action du traitement. En effet, la densité optique baisse au cours de celui-ci, dès le commencement, au premier choc et avec une telle rapidité que nous nous gardons bien de l'accepter comme étalon, conséquence de son peu de sensibilité.

Conclusion. — Incapable de tracer la limite entre les sérums positifs et les sérums négatifs, fournissant des réactions franchement négatives dans les cas de syphilis avérée, le procédé pho-

tométrique, semant le doute dans de très nombreux cas, peu sensible dans d'autres, ne peut fournir une base sérieuse de contrôle sérologique.

Abandonnée aux seuls moyens du procédé photométrique, l'exploration sérique ne constitue pas une mesure ni même une indication valable de l'infection.

Acceptée comme base de contrôle du traitement, la floculation n'atteint nullement le but, vu sa négativation par trop rapide.

Un séro-diagnostic de la syphilis doit être établi par l'association de plusieurs méthodes. Les méthodes colorimétriques associées (Wassermann + Hecht + Jacobsthal) offrent le maximum de garantie ; le procédé photométrique ne peut prendre rang que loin après elles, après même le procédé simple, rapide et élégant de Meinicke.

ASSOCIATION DES TRAITEMENTS ANTI-SYPHILITIQUES AUX TRAITEMENTS PHYSIO-THÉRAPIQUES ET ENDO-CRINIENS

PAR

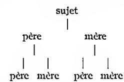
M. E. JUSTER

Ex-assistant d'électrothérapie à la Salpêtrière,
Chef de laboratoire à l'hôpital Saint-Louis.

Nous avons pu nous rendre compte, dans de nombreux cas, de l'utilité d'adjoindre un traitement spécifique aux traitements symptomatiques et plus particulièrement aux traitements physiothérapiques et endocriniens, dont l'emploi nous est familier et habituel. Cette constatation clinique peut paraître banale à un syphiligraphe, averti de la fréquence de la syphilis acquise et héréditaire. Cependant certains médecins pensent d'abord (et souvent seulement) aux traitements symptomatiques et n'ont pas toujours la curiosité de rechercher la cause des perturbations organiques de leurs malades.

L'importance de la syphilis et de l'hérédo-syphilis dans la genèse des troubles du fonctionnement des organes de l'homme ne nous paraît pas toujours reconnue. En dehors des cas où le tréponème est la cause étiologique de l'affection, la syphilis et l'hérédo-syphilis déterminent souvent une vulnérabilité des organes aux infections et aux intoxications, et elles créent un terrain dystrophique sur lequel évoluent de nombreuses maladies récidivantes ou à tendance chronique. Cette action perturbatrice, méiopragique de la syphilis est révélée par la connaissance suivie et approfondie des familles qui paient de lourds tributs à la maladie et dans lesquelles on trouve une syphilis indéniable chez un ascendant. Car chez les sujets dont la vie est parsemée d'affections successives et récidivantes, il est fréquent de découvrir une syphilis acquise ou héréditaire (de première ou de deuxième génération). Ainsi nous avons eu l'occasion de traiter par les rayons ultra-violets des enfants atteints de rachitisme ou d'état général insuffisant, ou de prescrire des traitements endocriniens pour des troubles de la croissance chez des jeunes filles et ensuite de traiter plus tard un grand-parent de ces malades pour des douleurs tabétiques. Aussi chez de nombreux malades, sauf s'ils sont atteints d'affections aiguës ou contagieuses, la syphilis doit être systématiquement recherchée.

La fréquence de la syphilis (acquise ou héréditaire) est telle cependant que cette étiologie devrait être la première envisagée. Si l'on admet l'hérédo-syphilis de deuxième génération, comme le démontrent la clinique et la thérapeutique, l'on voit qu'à la deuxième génération nous avons six chances d'avoir un ascendant syphilitique.



Si la syphilis se transmettait à la troisième génération, ce qui ne paraît pas démontré, les chances seraient de 14, ce qui conduirait à penser que tout le monde (ou presque) est hérédo-syphilitique.

Quant à la syphilis acquise, sa fréquence serait, d'après les statistiques de maternités ou d'hospices, de 10 à 14 p. 100. Mais ces chiffres n'indiquent que les syphilis qui ont été révélées par des manifestations cliniques ou sérologiques indéniables. Et cependant combien de syphilis acquises sont ignorées par insuffisance d'extérioration! L'habitude de demander à la réaction de Bordet-Wassermann et à ses dérivés la décou-

verte de la syphilis est une des grandes causes d'erreurs de diagnostic. Car les réactions sérologiques sont souvent négatives alors que le tréponème est l'agent étiologique de l'affection, qu'il s'agisse de syphilis acquise ou héréditaire. Même la ponction lombaire donne des réactions négatives, alors que l'on est en présence de syphilis médullaires ou de tabes fixés. Aussi, lorsqu'on voit en clientèle des malades dont l'affection n'est pas traitée correctement parce que le diagnostic a été posé sur des bases mal interprétées, l'on a le droit de se demander si la découverte de la réaction de Wassermann (et de ses dérivés) n'a pas été une catastrophe pour de trop nombreux malades. Et nous comprenons les médecins qui ne font presque jamais faire d'examens sérologiques (sauf pour suivre la syphilis acquise et reconnue), de crainte qu'un examen négatif ne fasse dire au malade que puisqu'il a un examen du sang négatif, il n'a pas la syphilis et par suite il n'a pas besoin de traitement.

L'examen clinique et le contrôle familial devraient être suffisants pour montrer au médecin l'infection tréponémique. M. Milian (1) a insisté récemment et très judicieusement sur les signes cliniques de cette atteinte de l'organisme par le spirochète. Cette recherche peut être encore simplifiée en clientèle si l'on se contente de regarder la bouche et les yeux de ses malades. Car *c'est dans la bouche que se lisent le passé et l'avenir du syphilitique*. Dans la syphilis acquise : leucoplasie, aspect dépoli de la muqueuse jugale, teinte violacée opaline des lèvres, langue scléreuse, aspect trop violacé de la partie antérieure du voile du palais. Dans la syphilis héréditaire : malformations dentaires : dents d'Hutchinson, premières grosses molaires en bourse (dents de Mozer), surélévation des incisives et canines inférieures (2), absences de dents, irrégularités d'implantations ; langue scrotale, etc. Aux yeux : troubles de la musculature externe et interne.

Toute syphilis acquise ou héréditaire révélée par des preuves cliniques bien observées doit être traitée. Car il y a beaucoup moins de dangers à traiter une syphilis acquise ou héréditaire avec une énergie prudente que de laisser évoluer un état de choses préjudiciable à l'individu. Et comme M. Milian ne cesse de l'enseigner, il se produit plus d'incidents par insuffisance de traitement que par toxicité médicamenteuse. Le traitement des affections neurologiques, comme il est pratiqué trop souvent, en est une preuve éclatante (3). Si l'on admet la fréquence de la syphilis acquise et héréditaire dans le déterminisme du terrain sur lequel évoluent de nombreuses affections, on pourrait en tirer la conclusion que le médecin n'a plus qu'à faire un traitement antispécifique à presque tous ses malades. Le paradoxe n'est pas aussi illogique qu'il le semble au premier abord. Nous connaissons un médecin de campagne très distingué, d'un bourg de Normandie, qui applique cette conception dans la mesure de ses possibilités avec d'excellents résultats. C'est surtout dans le traitement des maladies dites chroniques de l'adulte et dans la thérapeutique des affections non aiguës de l'enfance que la pratique du traitement antispécifique presque systématique donne d'excellents résultats. Les guérisons ou les transformations d'enfants jusque-là malades ou malingres permettent de penser que le traitement antisyphilitique (lactate de mercure, hectargyre, stovarsol, tréparsol, injections d'acétylarsan, de sulfarsénol) devrait être fait à tous les enfants qui ne sont pas en parfaite santé habituelle, étant tenu compte naturellement de la bacillose et des maladies infectieuses et contagieuses. Et peut-être verrons-nous un jour le traitement antisyphilitique ordonné systématiquement à tous les enfants à un âge donné, comme l'on vaccine aujourd'hui contre la variole, et demain contre la diphtérie, la fièvre typhoïde, la tuberculose. Il est d'ailleurs facile à concevoir que plus tôt le terrain taré par le tréponème sera traité, plus nous aurons de chances d'obtenir de bons résultats. Et bien des hérédo-syphilitiques n'auraient pas eu leur vie désolée par les maladies, s'ils avaient reçu dans leurs premières années un traitement spécifique bien conduit.

Ces conceptions pourront paraître osées de la part d'un médecin qui ne se reconnaît aucune compétence en syphiligraphie. Mais lorsqu'on veut être un thérapeute conscient de ses responsabilités, il faut savoir rechercher les raisons de l'échec de certains traitements. Nous avons eu l'occasion de traiter des malades soit par les agents physiques (électro-radiothérapie, rayons ultra-violets, diathermie, etc.), soit par des traitements endocriniens, qui n'ont obtenu d'améliorations ou de guérisons que lorsqu'a ajouté à ces traitements le traitement antisyphilitique. Cette observation a pu être faite surtout chez certains enfants rachitiques ou malingres, dans certains cas d'affections

(1) MILIAN, Le mariage des syphilitiques (*Revue fr. de dermatologie et de vénéréologie*, 1926, n° 12 ; 1927, n° 1).

(2) JUSTER, La surélévation des incisives et canines inférieures, dystrophie observée chez certains hérédo-syphilitiques (*Soc. de dermatologie*, 13 janvier 1927).

(3) M. MILIAN, dans un article récent du *Paris médical* (14 janvier 1928, p. 42), vient de démontrer à nouveau l'insuffisance dangereuse de certains traitements antisyphilitiques.

des glandes vasculaires sanguines (maladie de Basedow, hypo-ovarie, etc.), dans certains cas de troubles circulatoires (claudication intermittente, maladie de Raynaud, etc.), dans certaines dermatoses neuro-humoro-circulatoires (pelade, érythrocyanose sus-malléolaire, etc.), dans certains eczémas, etc. Le traitement antisyphilitique paraît agir souvent comme un mordant qui permet au traitement symptomatique de produire ses effets. Inversement, la réunion des traitements physiothérapiques ou endocriniens au traitement spécifique donne plus souvent que les syphiligraphes ne paraissent le concevoir des résultats que n'obtient pas toujours le traitement antisyphilitique à lui seul, comme le démontre la thérapeutique de nombreuses dermatoses qui peuvent évoluer sur un terrain syphilitique (la pelade, le psoriasis, l'eczéma, etc.) ou de certaines algies que les traitements électriques calment et guérissent, alors que le malade est un syphilitique correctement traité.

En résumé, chaque fois qu'un traitement symptomatique s'impose (et nous envisageons surtout les traitements physiothérapiques et endocriniens), nous devons penser à la possibilité d'un terrain syphilitique héréditaire ou acquis et, en même temps que nous prescrivons le traitement électrique ou endocrinien, nous ne devons pas craindre de faire en même temps, lorsque la syphilis existe (et cette hypothèse n'est pas rare et trop souvent méconnue), un traitement antispécifique énergique et prudent. Cette association de traitements donne le plus souvent des résultats trop parfaits surtout chez les enfants pour qu'elle ne devienne pas plus fréquente, en attendant de devenir un jour presque systématique, du moins chez les sujets qui ne font pas preuve d'une bonne santé habituelle. Cette thérapeutique doit être naturellement exclue chez les malades chez lesquels une infection bien déterminée, comme la tuberculose ou toute autre maladie microbienne et contagieuse, est la cause certaine et exclusive des troubles constatés.

TECHNIQUE DES INJECTIONS INTRA-VEINEUSES ET INTRA-MUSCULAIRES DANS LE TRAITEMENT DE LA SYPHILIS (1)

PAR

le Dr G. MILIAN
Médecin de l'hôpital Saint-Louis.

Les injections intramusculaires sont souvent si mal appliquées qu'il m'a paru intéressant de faire une mise au point de sa technique et de son application.

Mais, il est certain que l'injection intraveineuse reste et restera toujours, non seulement la plus active, mais j'ajouterai, quitte à ce que cela vous paraisse paradoxal, la plus innocente et la moins douloureuse.

Injections intramusculaires.

Quels sont les médicaments qu'on peut injecter par la voie intramusculaire et quels sont ceux qu'on peut injecter par la voie intraveineuse?

On ne peut pas indifféremment injecter tous les médicaments dans les veines ou dans les muscles ; il faut donc faire une distinction.

Voici un tableau dans lequel vous trouverez, non pas tous les médicaments antisyphilitiques, mais les principaux, les plus usuels, avec l'indication de leur voie d'administration.

Chaque médicament : arsenic, bismuth, mercure, a ses représentants dans les deux modes d'introduction.

Mercure. — Les sels solubles de mercure, injectés dans le muscle comme sous la peau, sont toujours très douloureux ; ils coagulent les albumines, sont caustiques, et l'injection musculaire n'en est donc pas recommandable.

Il en est ainsi du *benzoate de mercure*, qui est d'ailleurs d'une activité très modérée, à moins d'être employé à des doses colossales et douloureuses.

Le *cyanure de mercure* n'est jamais injecté dans les muscles parce qu'il est trop douloureux, tandis que dans les veines il est indolore. Voilà, en passant, un point qui montre la supériorité de la voie intraveineuse sur la voie intramusculaire. Vous me direz : « Mais on me présente tous les jours des produits à base de cyanure de mercure qui ne sont pas douloureux et qu'on peut injecter dans les fesses. » C'est exact. Mais pour-

(1) Conférence faite aux médecins de Rouen en 1926.

quoi? Parce qu'on y ajoute des médicaments anesthésiques, comme la cocaïne. Or, puisque vous trouvez qu'on ne doit pas absorber la cocaïne par la muqueuse nasale, comme font les cocaïnomanes, il est évident que le cyanure nécessitant un grand nombre d'injections amènerait, avec cette méthode, une intoxication cocaïnique.

Parmi les mercuriaux insolubles, l'*huile grise*, qui est du mercure pur éteint dans de l'axonge ou autre produit, réalise le type du médicament insoluble qui devrait entrer dans la pratique journalière. Il effraie tout le monde depuis que feu Gaucher a fait une campagne formidable contre l'huile grise. Quelle œuvre néfaste il a faite ainsi ! Pratiquement, ce médicament est très précieux parce qu'on l'injecte une fois par semaine seulement ; qu'il est absorbé lentement, doucement et agit pendant la semaine entière. Avec douze injections d'huile grise, un malade est soigné pendant trois mois. Réfléchissez à combien d'injections de sels solubles il faudrait arriver pour un pareil résultat : 60, 80, 90 piqûres. Quel est le malade assez fortuné qui ait le temps suffisant pour se consacrer à une pareille thérapeutique? Le médicament mercuriel de choix est l'huile grise. Celle-ci a mauvaise réputation uniquement parce qu'elle a été mal employée et qu'elle a la renommée d'être douloureuse. Je vous indiquerai comment l'injection doit être faite pour n'être pas douloureuse ou l'être moins que toute autre préparation mercurielle.

Arsenic. — Malgré la quantité énorme de sels arsenicaux connus, il n'en est pas d'innombrables qui doivent être employés en thérapeutique. Les plus anciens sont le 606 et le 914. Dans quelle colonne allons-nous les ranger? Ce sont des arsénobenzols. Je les mets dans la colonne des injections intraveineuses parce que ces médicaments, injectés sous la peau et dans les muscles, y provoquent des réactions inflammatoires et même nécrosantes.

Au début, vous vous rappelez que le 606 injecté sous la peau causa d'énormes ennuis ; même neutralisé par la soude, il provoquait d'effroyables douleurs, si bien que les malades renonçaient à cette thérapeutique. On croyait, pour guérir, pouvoir se contenter d'une injection et les malades, escomptant la guérison rapide, acceptaient la formidable douleur de l'injection sous-cutanée, mais vous savez que notre espoir de guérison par une injection unique s'est effondré et qu'il faut répéter les doses ; alors cette thérapeutique d'injections intramusculaires devient impraticable ; les arsénobenzols, ainsi que l'a le premier montré Martin, le sympathique sous-directeur de l'Institut Pasteur peuvent et doivent être injectés dans les veines. Ils le doivent d'autant plus que, par ce procédé, non seulement ils sont totalement indolores, mais, ainsi que je l'ai montré expérimentalement, ils sont plus actifs et plus puissamment tréponémicides.

Il y a cependant un arsénobenzol : le *sulfarsénol*, qu'on peut injecter dans les muscles ; or, en tant qu'arsénobenzol, c'est un médicament très actif, les autres arsenicaux n'atteignent pas l'activité des arsénobenzols.

Encore est-il que le sulfarsénol devient douloureux quand on dépasse la dose de 60 centigrammes. Au delà, il faut le plus souvent l'injecter dans les veines. Aussi, comme vous savez que dans la thérapeutique des arsénobenzols, pour un effet heureux il faut une dose massive qui corresponde au moins à un centigramme et demi par kilogramme de l'individu, c'est-à-dire, pour un sujet de 70 kilogrammes, à 1gr,05 ; lorsque vous avez injecté 60 centigrammes dans les muscles, vous n'avez pas fait une thérapeutique suffisante. Il en résulte que cette médication est surtout indiquée chez le nourrisson et le jeune enfant diffi-

	Médicaments injectables par : Voie intramusculaire.		Médicaments injectables par : Voie intraveineuse.	
Mercure	Soluble	Benzoate. Bi-iodure.	Soluble.	Cyanure de mercure.
	Insoluble.	Huile grise. Calomel.		
Arsenic	Soluble	Sulfarsénol. Métarsénobenzol Saca.	Soluble.	606. 914. Sulfarsénol Galyl.
Bismuth	Soluble	Benzo-bismuth. B. S. M. Mouneyrat.		
	Insoluble.	Hydroxydes. Tartro-bismuthates. Iodo-quinio-bismuth.		

cilement injectable par la voie veineuse. Chez eux, grâce à leur poids minime, on peut facilement injecter la dose utile par la voie intramusculaire, car, je le répète, aux doses inférieures au centigramme et demi par kilogramme, la thérapeutique est le plus souvent insuffisante.

Bismuth. — Les sels de bismuth sont injectables dans les muscles. Il y en a peu de solubles. Il y a le *benzo-bismuth* et un sel de bismuth que M. Mouneyrat fabrique depuis très longtemps déjà mais qui est à peine livré au commerce ; on l'appelle le B. S. M. (bismuth soluble Mouneyrat) ; c'est un éther de bismuth qui est un peu douloureux, mais très actif.

Les sels insolubles sont les plus nombreux, hydroxydes et tartro-bismuthates surtout. Vous avez également une autre variété assez active, quoique d'une teneur assez faible : l'iodo-quiniobismuth.

En résumé, la thérapeutique du bismuth se réduit à peu près à trois sels ; les noms en sont cependant très nombreux, car chaque fabricant se croit autorisé, pour vendre son produit, à lui donner un nom nouveau, différent de la nomenclature chimique, et l'on se figure ainsi posséder un sel nouveau alors qu'en réalité seule la marque est nouvelle.

Vous voyez que, pour le bismuth, la colonne des injections intraveineuses reste blanche ; il n'y a pas de bismuth à injecter dans les veines parce qu'il est extrêmement toxique par cette voie et qu'on s'exposerait à des accidents sérieux ; c'est à peu près le seul sel qu'on ne doive pas injecter dans les veines.

Tel est le tableau général et très succinct des principaux sels que vous pouvez employer en thérapeutique syphilitique.

Technique des injections intramusculaires. — J'ai choisi ce sujet terre à terre de technique parce que, encore de nos jours, il y a beaucoup d'auteurs qui prétendent que les injections d'un médicament quel qu'il soit : huile camphrée ou autre, doivent être faites sous la peau, dans le tissu cellulaire. C'est une erreur fondamentale. Et vous verrez même, dans les dernières éditions de livres ultra-classiques, recommander, à la thérapeutique de la syphilis, de faire les injections de bismuth, mercure ou autres dans le tissu sous-cutané. C'est une erreur parce que, lorsque vous injectez un produit dans le tissu adipeux, il est difficilement résorbé et l'injection d'un produit comme l'huile grise, sous la peau, amène des nodosités qui persistent indéfiniment.

J'ai reçu en héritage d'un médecin — je ne savais pas être porté à ce titre sur son testament — trois malades qui sont venus me trouver pour continuer leur cure. Tous les trois étaient soignés par injections sous-cutanées d'huile grise. Parmi eux était une jeune femme qui portait dans la fesse des nodosités datant de trois ans et qui persistent encore. Elle a, si je puis parler ainsi, les fesses entièrement défigurées ; elle est mariée, heureusement pour elle.

La résorption des injections sous-cutanées des produits antisyphilitiques est extrêmement douloureuse, parce que sous la peau passe une infinité de filets nerveux, et quand vous mettez dans le tissu cellulaire un médicament un peu caustique, vous irritez ces filets nerveux, d'où des douleurs interminables.

La voie sous-cutanée ne doit donc pas être employée. C'est la voie intramusculaire que vous devez choisir. J'insiste sur ce point puisque, encore à l'heure actuelle, il y a des maîtres de la syphiligraphie qui disent qu'on doit injecter immédiatement sous la peau. Le muscle est insensible et son abondante circulation capillaire le dispose à l'absorption.

Comment doit-on faire une injection intramusculaire?

D'abord, *le malade*. Dans quelle position allons-nous le mettre? Cela a une grande importance.

Il y en a qui mettent le malade *debout* ; c'est la position la plus détestable, parce qu'un malade debout a toujours tendance à se trouver mal ; il peut avoir une défaillance, tomber, et si à ce moment l'aiguille est dans la fesse, il peut se blesser en tombant.

D'autre part : difficulté des points de repère. Peau et muscles sont flottants, à moins que votre malade ne se tienne bien raide, ce qui est difficile dans cette position ; la peau glisse devant votre aiguille : mauvaise position.

D'autres médecins mettent le malade *couché à plat ventre* sur un lit. Là encore, muscles et peau fuient devant l'aiguille, surtout s'il ne s'agit pas d'un jeune sujet aux chairs fermes et si, au contraire, il s'agit des fesses flasques et ridées d'un homme âgé.

Nous avons éliminé les positions debout et couché ; il n'en reste plus qu'une, *c'est la position assise* qui est celle de choix. Position de choix, pourquoi? Parce que, dans la fesse, il y a une zone dangereuse : la zone du nerf sciatique et des gros vaisseaux qui passent avec lui vers la cuisse. Si vous envoyez votre injection dans cette zone, vous avez des douleurs et vous pouvez amener des phénomènes gangreneux. Je connais en particulier le cas d'un médecin d'une grande ville des environs de Paris qui a provoqué une paralysie du sciatique poplité externe avec une injection

trop basse. La patient, officier d'artillerie, a dû quitter l'armée.

Lorsque le sujet est assis, il n'y a pas de danger d'atteindre les nerfs, puisque cette position vous oblige à piquer un peu plus haut que l'endroit où passent ces vaisseaux et ces nerfs.

Deuxième avantage : lorsque le sujet est assis et que vous le faites pencher en avant, la peau est tendue ; elle s'offre à vous bien raide et vous entrez alors votre aiguille comme dans du beurre, avec la plus grande facilité.

Quelle région de la fesse allez-vous choisir pour faire les injections intramusculaires?

Voilà notre sujet assis ; la fesse se présente devant vous limitée en haut par la crête iliaque, en dedans par le sacrum, en bas par le tabouret sur lequel elle pose, en dehors par le bord de la peau. C'est un quadrilatère au milieu duquel vous menez une verticale. C'est sur cette verticale que vous placez de haut en bas trois ou quatre injections, en tout six ou huit pour les deux fesses, en évitant les surfaces osseuses trop superficielles.

Votre sujet étant assis, vous êtes sûr d'éviter tout danger de piqûre d'organe dangereux puisque la patient est assis dessus.

L'instrument. — Quelle *aiguille* allons-nous prendre?

Il faut, pour les injections intramusculaires, une aiguille longue. Quelle longueur doit avoir l'aiguille? Au moins 6 centimètres. Vous direz : c'est long, c'est un sabre, le malade sera effrayé. Il est inutile de la lui montrer. Pourquoi 6 centimètres? Évidemment, il y a des sujets à petites fesses d'adolescent, qui se contenteraient d'une aiguille de 4 à 5 centimètres, mais vous n'avez pas le choix des malades et vous aurez des matrones avec une couche adipeuse importante qu'il faut traverser pour arriver au muscle. Qui peut le plus peut le moins, votre aiguille longue conviendra pour les deux cas : adolescent ou matrone.

Quel calibre choisir? Il n'est pas mauvais d'avoir l'aiguille la plus fine possible, mais il faudra que vous soyez adroit et vous irez doucement pour ne pas la casser. Il faut que l'aiguille soit fine pour ne pas faire souffrir votre malade, et vous serez considéré comme un grand médecin si vous savez très bien faire vos injections et ne serez pas exposé, comme je l'ai vu, à vous voir préférer des infirmières.

Pour les produits épais, les produits huileux, il faut employer une aiguille un peu plus grosse, Le calibre usuel est 5/10 pour les sels solubles. c'est-à-dire un demi-millimètre de diamètre ; 9/10 de millimètre pour les huiles.

Autre qualité : l'aiguille doit piquer admirablement. Il faut aiguiser vos aiguilles sur la pierre et avoir des aiguilles non à biseau court, mais à biseau long. Un biseau court n'entre pas facilement, c'est un pieu que vous avez à enfoncer dans la fesse ; un biseau long entre tout seul, votre piqûre est indolore. Donc : aiguille bien aiguisée, biseau long pour injections intramusculaires.

Quel sera le métal de l'aiguille? Avant la guerre, elles étaient en platine iridié, mais cela serait aujourd'hui d'un prix effroyable ; une telle aiguille coûte environ 600 francs. Il faut s'en tenir aux aiguilles en acier.

Il faut les faire bouillir avec soin et non dans l'eau simple, qui rouille, mais dans l'eau additionnée de borate de soude ; à cette condition elles ne s'oxydent pas et peuvent servir un certain temps en piquant toujours bien. Si vous ne prenez pas ces soins, vous aurez des aiguilles dont la piqûre sera douloureuse et votre malade dira : « Voilà un médecin qui me fait mal. » Ce n'est pas le médecin qui fait mal, c'est son instrument qui est mal entretenu.

La **technique**, maintenant. Il faut que l'injection soit vraiment intramusculaire ; vous enfoncez votre aiguille bien perpendiculairement à la surface de la peau que vous tendez entre le pouce et l'index comme une peau de tambour, et vous enfoncez, non pas d'un grand coup en prenant du recul et de l'élan, car en procédant ainsi vous donnez au malade la sensation d'un coup et l'on risque de casser l'aiguille : c'est la catastrophe, mais il faut tout simplement poser la pointe de l'aiguille sur la peau et enfoncer d'une manière ferme et uniforme, et si la peau est bien tendue, le malade ne se rend pas compte qu'il a été piqué. Il faut enfoncer votre aiguille de 6 centimètres, mettons de 5.

Avant d'injecter le produit, il faut être sûr que l'aiguille n'est pas dans un vaisseau. Il faut pour cela enfoncer l'aiguille *sans la seringue* et attendre un certain temps, parce qu'il arrive que le sang s'écoule seulement dix, quinze ou vingt secondes après la piqûre. Pendant l'attente, occupez-vous, aspirez dans la seringue le produit à injecter et, le moment venu, poussez le produit, l'huile grise, par exemple, lentement. Vous retirez ensuite votre aiguille. C'est le point délicat, car certains ont sûrement fait leur injection intramusculaire et pourtant ils ont une nodosité sous-cutanée. C'est parce qu'ils ont mal retiré leur aiguille.

Il faut le faire en deux temps. Premier temps : vous retirez votre aiguille de 2 centimètres, je suppose, par une traction en arrière ; il y a alors une petite contraction musculaire qui disjoint déjà le pertuis fait par l'aiguille. Vous retirez

ensuite vivement, mais en posant non moins vivement un tampon d'ouate sur le point piqué et frictionnez avec ce tampon pendant que le patient se relève. On évite ainsi que la contraction musculaire ne fasse refluer sous la peau, par le pertuis musculaire, le produit injecté dans le muscle. C'est là le temps le plus important de l'injection : bien retirer l'aiguille ; en opérant ainsi, il n'y aura jamais de nodosités.

Accidents. — Mais il y a quelquefois d'autres accidents avec les injections intramusculaires. Quels sont ces accidents? Il y a d'abord l'**infection** ; cela paraît monstrueux au commencement du XXe siècle, mais on voit encore de temps en temps des abcès infectieux (1) provoqués par une injection intramusculaire ou autre. C'est parce que, la plupart du temps, la seringue était malpropre. J'insiste sur ce point parce qu'aujourd'hui on joue avec ce danger. Le médecin est comme l'ouvrier qui circule sans précaution au milieu des machines et qui, un beau jour, se fait happer par une courroie ou un volant. Il ne faut pas se négliger et il faut prendre toujours avec le même soin les précautions aseptiques.

Ayez soin d'employer une seringue longtemps bouillie ; n'employez pas une seringue qui serve aussi à ponctionner les abcès ; ayez une seringue spéciale affectée uniquement au service des piqûres.

Deuxième complication : les **nodosités sous-cutanées.**

Je faisais allusion aux accidents de ce genre survenant avec l'huile grise et qui sont le cauchemar de beaucoup de médecins, de ceux qui font mal leurs injections, c'est-à-dire sous la peau. Je ne reviendrai pas sur ces nodosités sous-cutanées, mais il arrive quelquefois que, même après avoir bien fait l'injection profonde, intramusculaire, il se produise une bosse dans la fesse et une bosse qui sera, non pas sous-cutanée, mais dans la profondeur. Cela se produit quand le médicament est déposé non dans le muscle, mais dans du tissu conjonctif intermusculaire et surtout sur ou sous une aponévrose. Malgré la profondeur de l'injection, les conditions de résorption sont aussi mauvaises que dans la peau, car le produit est en tissu conjonctivo-adipeux, comme sous la peau.

Que va donner ce noyau quand il s'agit d'huile grise? Il se produit constamment, outre la gêne locale persistante, de la stomatite. On a condamné autrefois l'huile grise, car vous savez que les stomatites qu'elle produit sont très souvent gangreneuses et qu'on a signalé des cas, très rares, de mort due à cette gangrène propagée au pharynx et au poumon.

Il est à remarquer que les phénomènes d'absorption du mercure au niveau du tissu cellulo-adipeux donnent lieu plus ordinairement à la stomatite que les phénomènes d'absorption au sein du tissu musculaire. Il y a là une combinaison particulièrement irritante biotropique. On observe en effet des stomatites produites par des nodosités grosses comme une bille alors que des quantités considérables de mercure injectées dans les muscles n'avaient rien produit.

Dans les cas de stomatites graves avec gangrène locale et phénomènes généraux inquiétants, il faut recourir à l'intervention chirurgicale. Lorsque vous aurez des malades qui font de graves stomatites d'huile grise, n'hésitez pas à faire opérer et priez le chirurgien d'enlever toute la masse infiltrée.

J'ai eu dernièrement, dans mon service, une petite malade atteinte d'une stomatite de l'huile grise ; après quinze jours de soins locaux minutieux, les phénomènes augmentaient, la gangrène gagnait ; l'état général s'altérait : anémie et fièvre. Il y avait lieu de craindre une issue fatale. Le noyau intrafessier sous-aponévrotique, cause du mal, était toujours là ; c'est lui qui entretenait la stomatite. Je l'ai envoyée au chirurgien qui enleva la masse infiltrée et, en quarante-huit heures, la stomatite était très améliorée, presque guérie.

D'ailleurs, on ne devrait jamais avoir de stomatite avec l'huile grise ou le bismuth si on prenait la précaution de nettoyer la bouche des malades. Examinez toujours la bouche de vos malades et, si elle n'est pas propre, s'il y a du tartre et des caries, envoyez-les au dentiste et vous éviterez ainsi des quantités d'accidents.

J'avais un malade soigné au bismuth soluble, chez lequel je rencontrais toujours les mêmes inconvénients : il était pris, cinq minutes après l'injection, d'une douleur suraiguë des deux mâchoires et il souffrait des dents pendant quatre à cinq jours après chaque piqûre, au point de ne pouvoir manger. Il prétendait cependant que sa bouche était bien entretenue ; je l'envoyai néanmoins chez le dentiste qui lui fit un nettoyage soigné, soulevant les bridges sous lesquels peuvent toujours être des matières en fermentation, curant le sillon gingivo-dentaire et autres soins ; après ce nettoyage, le malade supporta sans coup férir dix-huit injections de bismuth. N'oubliez donc jamais de faire nettoyer la bouche de vos malades préalablement au traitement. En outre, le malade devra se brosser les

(1) C'est-à-dire microbiens, par opposition avec les collections aseptiques de l'huile grise sous-cutanée.

dents après chaque repas et le soir et non pas seulement le matin, comme ils ont tous l'habitude de faire. Le lavage du soir est d'une importance très grande parce que, pendant la nuit, tous les débris que peut renfermer la bouche fermentent, et tout cela est générateur de stomatite.

D'autres complications sont à craindre au cours des injections intramusculaires : il y a d'abord l'**embolie veineuse**, si vous ne prenez pas assez soin de laisser écouler le sang par la tubulure de l'aiguille et si, faute de cette précaution, le produit est déposé dans une veine.

Dès que le malade se relève, il est pris d'une petite toux quinteuse ; il expulse immédiatement quatre ou cinq crachats sanguinolents et ces crachats hémoptoïques peuvent durer quatre ou cinq jours. C'est une complication qu'on peut éviter. On l'observe plus volontiers avec des médicaments très huileux.

Il y a une autre catégorie d'accidents plus rares, qui est assez terrible et ne se manifeste qu'assez longtemps après l'injection, puisque trois heures après seulement le malade se plaint de douleurs effroyables dans la fesse qui gonfle, devient tendue résistante et le lendemain est ecchymotique et violacée. Ultérieurement, des escarres surviennent et laissent à leur suite des ulcérations. Cette catégorie d'accidents survient avec les sels solubles ou insolubles de mercure, avec ceux de bismuth. J'en ai pu observer dans un hôpital d'enfants avec l'huile camphrée injectée à un nourrisson broncho-pneumonique.

Vous avez fait, dans ce cas, sans vous en douter, une *embolie artérielle* ; vous avez déposé votre produit dans une artère. Vous me direz : « Mais j'ai pris soin de bien repérer mon point de piqûre et de laisser un instant l'aiguille libre pour voir s'il ne s'en échappait pas de sang ; cela est vrai, mais il peut vous arriver, au cours de l'injection, de pousser légèrement l'aiguille sans le vouloir et de tomber dans une artère qui passe à 2 ou 3 millimètres de là. Ce cas se présente surtout lorsque vous avez déjà fait un certain nombre d'injections ; que les tissus injectés ont moins de souplesse, sont légèrement sclérosés ; que les artères immobilisées dans la sclérose ne fuient plus devant l'aiguille.

Il y a une région de prédilection où se produit cet accident ; il y a une série d'artères qui aboutissent dans la zone externe de la fesse avec une multitude d'arborisations ; au contraire, la partie centrale de la fesse est à peu près indemne de vaisseaux. Conclusion : vous devez faire vos injections sur la ligne médiane de la fesse, comme je vous l'ai indiqué, et vous avez toutes les chances d'éviter les vaisseaux artériels. J'ai vu un enfant qui avait, à la suite d'un semblable accident par une injection d'huile camphrée, une escarre de la dimension de la paume de la main.

Vous voyez que les injections intramusculaires ne sont pas si bénignes que l'on pense et que la technique, simple d'apparence, est minutieuse ; qu'il faut prendre beaucoup de précautions et ne pas se lancer à l'aveugle.

Accidents généraux. — Mais les injections intramusculaires sont capables aussi de causer des accidents généraux. Qu'un médicament soit injecté dans les veines ou dans les muscles, il est toujours lancé dans l'économie ; donc, le produit, qui est un poison à ses heures, est capable aussi de produire des accidents généraux.

Lorsque le médecin a fait son injection dans la fesse, il renvoie son malade, mais il peut arriver que, vingt-quatre heures après, des accidents généraux toxiques se produisent ; avec le mercure, cela n'est pas grave ; mais avec les arsénobenzols par exemple, il peut se produire une crise nitritoïde qui sera d'autant plus grave qu'elle aura été retardée.

Il ne faut pas croire qu'on soit à l'abri des accidents généraux toxiques de l'arsenic parce qu'on a fait l'injection intramusculaire. Vous avez à craindre les mêmes accidents et votre malade fera aussi bien une crise nitritoïde ou de l'apoplexie séreuse avec la voie intramusculaire qu'avec la voie intraveineuse. Peut-être les crises nitritoïdes seront-elles moins fréquentes cependant par la voie intramusculaire. La différence c'est que la crise se passera loin du médecin, par conséquent loin de tout secours, ce qui expose gravement la vie du patient.

Injections intraveineuses.

Les injections intraveineuses ont mauvaise réputation parce qu'il y a des accidents immédiats, gênants et qui tracassent la responsabilité du médecin. Celui-ci se rabat sur les injections intramusculaires pour éviter ces ennuis ; et pourtant, avec les veines, les choses se passent plus franchement et avec plus de sécurité, à la condition d'employer une bonne technique.

Donc, quelques indications sur la façon dont doivent être faites les injections intraveineuses. Prenons d'abord le *cyanure de mercure*, qui est un sel mercuriel très actif.

Avec le cyanure de mercure, je vous conseillerai d'employer toujours une solution titrée, non pas, comme usuellement en pharmacie à un centigramme par centimètre cube, mais à un centigramme pour deux centimètres cubes d'eau ou de sérum. Cette légère dilution a un avantage considérable : si, par malheur,

vous en injectez un peu sous la peau, votre solution diluée produit des accidents nécrosants bien moins graves.

Deuxième point : lorsque vous faites une injection de cyanure à dose concentrée, il arrive que votre malade éprouve une sorte d'angoisse qui est infiniment désagréable, même sur un malade couché ; si vous avez une injection diluée, vous n'aurez pas cette sensation désagréable que j'ai appelée « angoisse traumatique ». Bien entendu, les injections de cyanure seront faites à la seringue et il faut avoir soin d'être bien sûr d'être dans la veine, sous peine d'accidents de nécrose. Il faut injecter toujours très doucement, piquer la veine et y introduire votre aiguille d'un demi-centimètre, cathétériser la veine.

Lorsque l'aiguille est introduite seulement de 2 ou 3 millimètres dans la veine, le moindre mouvement du malade ou du médecin l'en fait sortir et l'on dépose tout ou partie du produit, non dans la lumière du vaisseau, mais autour de celui-ci. Il faut pousser légèrement l'aiguille parallèlement au vaisseau, sans effraction, en se laissant conduire par le vide liquidien de la cavité dès que la piqûre donne du sang qui indique que vous êtes bien dans la veine.

Si vous avez quelque hésitation sur l'endroit où se trouve la pointe de votre aiguille, il vaut mieux changer de veine que de risquer de faire une injection à côté de la veine. Faites bien gonfler vos veines par le lien du bras ; assurez-vous que le pouls bat toujours et vous opérerez avec beaucoup plus de facilité.

Mêmes recommandations pour l'introduction intraveineuse du 914 ; mais, pour éviter d'avoir les accidents ennuyeux de la crise nitritoïde, faites vos injections à la *gaveuse*. Le 914 est un produit très soluble, et par conséquent on peut l'injecter sous un petit volume, d'où cette idée qu'on a eue de faire l'injection concentrée à la seringue. C'est une pratique déplorable, parce que, si vous avez une crise nitritoïde, vous l'aurez au maximum, parce que votre injection est brutale et massive.

Les injections se font à la gaveuse, c'est-à-dire avec un entonnoir pourvu d'une tubulure sur laquelle se branche un tube de caoutchouc à l'autre extrémité duquel s'ajoute un embout destiné à recevoir l'aiguille. Employez une solution diluée à 1 centigramme de 914 pour 1 centimètre cube de sérum artificiel. N'employez pas l'eau distillée. Ceci en raison du volume à atteindre. L'eau pure est un poison pour le sang ; elle l'hémolyse et cette hémolyse devient dangereuse quand elle est produite en assez grande abondance.

Je suppose que vous ayez à injecter 90 centigrammes dans 90 centimètres cubes d'excipient : c'est trop d'eau. Cette quantité serait nocive et capable d'amener de l'hémoglobinurie ; il faut donc employer le sérum artificiel comme excipient.

Voici votre liquide dans la gaveuse. Quelles précautions allez-vous prendre pour ne pas avoir de crise nitritoïde? Vous absorbez dans une seringue le contenu d'une ampoule d'adrénaline, vous rejetez cette adrénaline dans un verre et mettez de l'eau dessus pour la faire boire à votre patient. Vous rincez ce qui reste sur les parois de la seringue dans 1 ou 2 centimètres cubes de sérum artificiel que vous aspirez dans la seringue ; cette seringue renferme dès lors une quantité infinitésimale d'adrénaline, un vingtième de milligramme dans 2 centimètres cubes de sérum. Vous jetez dans votre éprouvette quelques gouttes de cette rinçure d'adrénaline, dix gouttes par exemple, qui se mélangent à la solution de 914. Vous avez donc du 914 plus quelques gouttes de rinçure d'adrénaline.

Vous avez, au préalable, versé dans le tuyau de caoutchouc de l'appareil du sérum artificiel. Au-dessus, dans la gaveuse elle-même, se trouve le beau liquide jaune de 914.

Maintenant, nous sommes prêts pour l'injection. Vous mettez votre lien, vous introduisez votre aiguille de 2 centimètres dans la veine, vous laissez couler du sang par la tubulure de l'aiguille pour être sûr d'être bien dans la veine, vous ajustez l'embout sur l'aiguille et vous laissez couler doucement votre injection. Supposez que vous ne soyez pas dans la veine, vous aurez un gonflement du volume d'une petite noix, mais vous n'avez rien à craindre, c'est du sérum qui passe, non caustique ; vous n'avez dès lors qu'à retirer votre aiguille ; vous savez qu'il n'y aura pas d'accidents locaux ; avec cette bosse de sérum sous-cutané vous piquez ailleurs. Et cette fois, lorsque vous serez bien dans la veine, vous laisserez couler le liquide.

Le 914 doit passer le plus lentement possible ; il ne faut pas débiter les injections à la douzaine à la minute ; il faut injecter chacune en dix minutes, un quart d'heure, le plus lentement sera le mieux. Avec la gaveuse, cela se passe lentement et vous avez la faculté de ralentir l'écoulement, de l'arrêter de temps à autre en serrant le tube avec une pince hémostatique.

Vous avez de l'adrénaline dans la solution ; que va-t-elle occasionner? Il faut surveiller le visage de votre patient, sans d'ailleurs avoir les yeux braqués sur lui, de façon à ne pas l'effrayer. Vous l'observez en parlant amicalement. Votre malade va pâlir, il aura la leuco-réaction de l'adrénaline ; quelquefois, il aura des battements de

cœur ; lorsqu'il pâlit, vous mettez une pince hémostatique pour arrêter un instant l'injection sans que le patient se doute de rien et pour lui éviter les battements de cœur de l'adrénaline. Vous pouvez être sûr que le patient qui fait sa leuco-réaction ne fera jamais de crise nitritoïde.

Supposez, au contraire, qu'il ne pâlisse pas à votre volonté : c'est un malade en insuffisance d'adrénaline ; ajoutez quelques gouttes de votre rinçure dans la gaveuse et tout se passera comme vous voulez si vous obtenez la réaction adrénalique.

En procédant ainsi, vous êtes sûr de n'avoir pas de crise nitritoïde et si, par hasard, il s'en déclare une, qu'elle sera réduite au minimum. Dès que votre malade réagit, vous mettez votre pince sur le tuyau, l'écoulement cesse et l'accident est arrêté.

Ne confondez pas non plus le début d'une crise nitritoïde avec la vaso-dilatation secondaire de l'adrénaline. En effet, lorsqu'un patient a reçu de l'adrénaline intraveineuse, il se fait, après la leuco-réaction, quand l'action de l'adrénaline cesse, une vaso-dilatation secondaire et le malade éprouve une sensation de chaleur du visage notable. Ce n'est pas une crise nitritoïde au début, comme il est facile de s'en rendre compte. Tâtez le pouls du malade ; s'il est irrégulier, c'est une crise qui commence ; s'il est régulier, c'est sûrement la vaso-dilatation. Il y a d'ailleurs d'autres signes indicateurs de la crise nitritoïde : picotements de la langue, des lèvres, des pieds, toux, angoisse, etc., que votre malade signalera.

En réalité, les injections intraveineuses sont moins difficiles et moins ennuyeuses que les injections intramusculaires.

ACTUALITÉS MÉDICALES

La syphilis chez les nègres.

DACO (*Bruxelles médical*) a suivi de nombreux nègres syphilitiques au Congo belge.

Il rapporte l'inconscience puérile avec laquelle le noir s'expose à la contamination ; celui-ci transmet d'ailleurs sans le moindre scrupule la maladie qu'il a reçue.

Le chancre, qu'on ne rencontrait que rarement il y a quelques années, est vu plus fréquemment maintenant que le noir a compris la nécessité de se soigner tôt.

Il présente les caractères classiques, mais est souvent dissimulé sous des lésions croûteuses ; le phagédénisme est une complication fréquente et redoutable, pouvant aller jusqu'à l'amputation du gland.

Les chancres extragénitaux sont rares.

La roséole passe facilement inaperçue.

Les syphilides cutanées au niveau des bourses, de la vulve, des régions axillaire, inguinale et sous-mammaire sont particulièrement développées et exubérantes.

Les lésions tertiaires gommeuses, osseuses paraissent peu fréquentes.

Le tabes et la paralysie générale n'ont pas été rencontrés.

Cependant l'auteur a vu d'assez nombreux cas de lésions nerveuses caractérisées par une paralysie (hémiplégie, mono ou paraplégie), une réaction lymphocytaire plus ou moins marquée du liquide céphalo-rachidien (50 à plusieurs centaines d'éléments par millimètre cube). Deux fois, la syphilis fut notée dans les antécédents.

La guérison fut obtenue à la suite du traitement antisyphilitique (arsenic et mercure) à l'exclusion de tout autre.

Dans d'autres cas, la mort survint malgré le traitement. Ces lésions d'encéphalo-méningo-myélite peuvent-elles être rattachées à la syphilis?

De plus, chez les noirs, la syphilis constitue un danger considérable par son influence désastreuse sur la morbidité et la mortalité infantiles.

L'hérédo-syphilis existe avec ses lésions caractéristiques.

Sous la conduite de Daco, le traitement se poursuit pendant trois ans, à raison de trois cures par an. Chacune comprend six injections de néo-salvarsan associé ou non au mercure.

L'emploi du bismuth a donné des déboires (stomatite grave, néphrite, mort dans trois cas).

TIXIER.

Dermatose éruptive serpentine linéaire.

Cette affection, tout à fait comparable aux faits qui ont été décrits sous le nom de *larva migrans* ou de myiase linéaire, a été observée en Argentine, par le Dr R. GARZON (*La Prensa medica Argentina*, mars 1927), qui préfère l'appellation de dermatose éruptive linéaire serpentine ou de dermatose serpentine prurigineuse, à cause du prurit qui est le caractère le plus important de cette affection.

Le début se fait de façon très rapide et sans aucun prodrome, par des sensations prurigineuses la nuit, puis, au matin, apparaît l'éruption caractéristique.

Il n'y a aucune réaction générale. Il se produit d'abord un érythème qui aboutit à la formation d'une vésicule.

Le début se fait aux mains et aux pieds, puis l'extension se produit vers les avant-bras et les jambes, mais le début peut avoir lieu également par l'abdomen et le dos. L'éruption prend toujours une grande extension et respecte de façon constante le cuir chevelu. Les muqueuses sont toujours indemnes. La lésion est caractérisée par la production de tunnels accompagnés de prurit très intense. Quant à la propagation, elle se fait par voie serpentine, décrivant des courbes, des cercles ou des lignes compliquées. L'affection évolue de sorte que, tandis que les parties les plus anciennes reprennent leur coloration normale ou sont très légèrement rosées, la partie centrale a une couleur rouge marquée. Cette partie centrale, très prurigineuse, a en même temps un relief accentué, perceptible au doigt. Le tunnel est constitué par une élévation des couches superficielles de l'épiderme qui forme de curieuses arabesques. Entre la peau saine et la portion la plus élevée de la paroi du tunnel, se voit une frange de un demi à un millimètre de large, de couleur rouge, qui se confond en avant avec la zone érythémateuse. Si l'on ouvre au bistouri les galeries, il en sort un liquide jaunâtre identique à celui qui sort des vésicules d'eczéma et résultant de l'exsudation produite par la dilatation vasomotrice. Généralement, sauf complications septiques, l'éruption ne donne lieu à aucune lésion cicatricielle de la peau. Dans le tunnel, certains auteurs auraient trouvé les larves qui ont été considérées comme les agents étiologiques de l'affection. Le prurit est le seul symptôme subjectif. L'évolution présente des phases de rémission et de recrudescence. Une attaque ne confère pas l'immunité

L'étiologie de cette affection est discutée ; des auteurs russes affirment avoir observé au moyen de la vitro-pression des larves de mouches, d'autres y auraient trouvé la larve du *Gastrophilus hemorroïdalis* ou *nasalis*. Cette théorie larvaire est mise en doute par d'autres auteurs qui pensent que la lésion est due, soit à un acare, soit à une filaire, soit à une myiase.

Cette affection est très curable; elle résiste, il est vrai, à un certain nombre de topiques : iode, pétrole, acide phénique, mais elle est très heureusement influencée par les pulvérisations au chloréthyle ou par des applications de neige carbonique. Il ne semble pas que l'excision, qui a été préconisée par certains auteurs, présente une supériorité sur ces différents moyens.

MÉRIGOT DE TREIGNY.

L'intradermo-réaction dans l'infection chancrelleuse.

Depuis quelques années, les manifestations chancrelleuses ont été l'objet d'études fort intéressantes, particulièrement au point de vue biologique ; l'intradermo-réaction notamment a jeté un jour nouveau sur la pathologie générale de l'infection par le bacille de Ducrey. NICOLAS, LACASSAGNE et ZEITOUN (*Le Journal de médecine de Lyon*, 20 mai 1927) ont étudié depuis près de deux ans l'intradermo-réaction dans l'infection chancrelleuse : c'est le résultat de leurs observations qu'ils publient.

Cette méthode, pratiquée avec le vaccin antistreptobacillaire de Nicolle et Durand, est spécifique. Elle ne donne de résultats positifs que dans les manifestations chancrelleuses en évolution, ou chez des sujets ayant des antécédents chancrelleux. Pratiquée avec d'autres vaccins (T.A.B., antigonococcique), elle est négative.

La réaction est précoce ; elle commence à se montrer positive à partir du septième ou huitième jour de l'évolution du chancre simple. Plus les manifestations sont anciennes, intenses et compliquées, plus la réaction est marquée.

Elle persiste de nombreuses années (peut-être toujours) après la guérison de la chancrelle ou des manifestations chancrelleuses. Elle permet donc ainsi un diagnostic rétrospectif de l'infection.

L'intradermo-réaction devient négative chez les sujets en cours de traitement par le vaccin de Nicolle et Durand, en injections intraveineuses, après la quatrième piqûre (c'est-à-dire huit jours après le début de la vaccinothérapie). Puis elle redevient positive dix à douze jours après la cessation du traitement.

P. BLAMOUTIER.

Le tricrésol-sulfonate de calcium.

Le tricrésol-sulfonate de calcium est un composé défini dérivant d'un monophénol, le crésol, qui est lui-même un des constituants de la créosote.

DEGUYOT (Thèse de Paris, 1926) en fait une étude pharmaco-dynamique après avoir rappelé quels sont les constituants et les dérivés des constituants de la créosote et passe en revue leurs propriétés physiologiques.

D'après cet auteur, le tricrésol-sulfonate de calcium est dérivé d'un des produits actifs de la créosote. Il ne présente ni goût, ni odeur déplaisants, ce qui rend son administration très facile. Il ne provoque jamais d'intolérance, ni gastrique, ni gastro-intestinale. Ce corps a une action très nette sur la toux et sur l'expectoration : la toux diminue rapidement de fréquence et d'intensité ; l'expectoration est rendue plus facile puis est rapidement tarie. Il est très soluble dans l'eau et peut facilement être présenté sous forme de sirop. Ce dernier, titrant 30 centigrammes par 15 centimètres cubes, sera donné à la dose de six cuillerées à soupe par jour.

P. BLAMOUTIER.

Le traitement des kérions et de certaines folliculites trichophytiques par les injections intraveineuses de solution de Lugol.

Depuis 1921, RAVAUT traite les kérions et certaines folliculites trichophytiques par des injections intraveineuses de solution de Lugol (iode métallique : 1 gr. ; iodure de potassium : 2 gr. ; eau distillée : 100 gr.).

Avec DUVAL et RABEAU (*Presse médicale*, 28 septembre 1927), il rapporte les résultats qu'il a obtenus chez 16 malades ainsi traités.

Les auteurs injectent (après identification certaine des parasites par l'examen direct des poils), de 5 à 10 centimètres cubes, en une seule fois, dose qui sera diluée dans quatre fois son volume d'eau ou de sérum physiologique. L'injection est répétée tous les jours ou tous les deux ou trois jours. En général, une douzaine d'injections ont été suffisantes pour arrêter et guérir ces folliculites trichophytiques en l'espace de quinze à vingt jours en moyenne.

La solution de Lugol peut être donnée par voie buccale, mais, dans ce cas, l'effet est moins rapide et moins complet.

Ces injections sont toujours bien supportées. A la longue, seulement, elles entraînent une induration puis une oblitération des segments veineux sur lesquels on opère.

Ce nouveau traitement s'est montré très supérieur aux traitements externes appliqués jusqu'alors contre ces

affections. Il agit d'autant mieux que les lésions sont plus inflammatoires. Cependant, dans des formes de trichophytie cutanée érythémato-squameuse ou de mycoses, de nombreux auteurs ont obtenu des résultats intéressants par l'emploi de cette méthode dont les applications sont multiples. P. BLAMOUTIER.

Traitement de la poradénite inguinale subaiguë par les injections d'émétique.

MM. DESTÉNAFS et VACCAREZZA (*Presse médicale*, 12 novembre 1927) rapportent les résultats qu'ils ont obtenus en traitant les malades atteints de lymphogranulomatose inguinale subaiguë par les injections d'émétique. Ils ont ainsi traité 85 sujets.

Ils utilisent une solution à 1 p. 100 de tartrate double d'antimoine et de potassium en sérum physiologique, stérilisée par filtration à froid et injectée par voie endoveineuse.

Ils commencent le traitement avec une injection de 5 centimètres cubes d'émétique, puis ils injectent, deux ou trois jours après, 8 centimètres cubes ; chacune des injections suivantes sera de 10 centimètres cubes (deux par semaine jusqu'à complète guérison).

Le nombre des injections nécessaires pour obtenir ce résultat est de quatre à quinze.

La seule contre-indication est donnée par la constatations de lésions rénales. Les phénomènes d'intolérance (nausées, vomissements, vertiges, toux sèche, crachats abondants) ne sont ni fréquents, ni dangereux aux doses conseillées.

En cas d'impossibilité de pratiquer des injections intraveineuses, les auteurs utilisent un autre composé d'antimoine injectable par la voie musculaire, tel le stibényl.

Les résultats observés ont été excellents ; ils comportent une proportion de plus des trois quarts des cas de guérison rapide et complète.

Il est inutile d'inciser les abcès formés ; ils se résorbent totalement par la seule action de l'émétique.

P. BLAMOUTIER.

La fibrillation ventriculaire.

Si la fibrillation ventriculaire n'a pas l'importance des autres arythmies, de la fibrillation auriculaire notamment, elle mérite néanmoins d'être étudiée, car il y a un certain intérêt à tenter de l'éviter ou tout au moins à la prévoir.

M. GALLAVARDIN (*Le Journal de médecine de Lyon*, 20 septembre 1927), dans une étude d'ensemble sur la question, montre qu'il existe pour le cœur trois façons de mourir : l'épuisement graduel de ses contractions, l'arrêt subit des ventricules, la fibrillation ventriculaire.

Cette fibrillation ventriculaire est due vraisemblablement, là comme dans l'oreillette, à l'établissement d'un mouvement circulaire. Son développement, d'ordinaire imprévu, peut être annoncé par des troubles rythmiques de la série préfibrillatoire : bigéminisme à complexes polymorphes, salves extrasystoliques, courts lambeaux de tachycardie ventriculaire.

En clinique, la fibrillation ventriculaire est le plus souvent terminale et est responsable de la mort subite dans divers cas : *électrocution, syncope chloroformique*, de préférence dans l'anesthésie légère plutôt que dans l'anesthésie profonde ou après injection d'adrénaline dans les veines ; *chocs émotionnels, maladies infectieuses* (pneumonie, broncho-pneumonie, poliomyélite, etc.) ; *affections cardiaques diverses* : insuffisance aortique, angine de poitrine, syndrome d'Adams-Stokes, tachycardie paroxystique, cardiopathies graves avec bégiminisme.

Dans des faits exceptionnels, elle peut être transitoire et donner lieu simplement à des accidents syncopaux plus ou moins prolongés.

Pour éviter la fibrillation ventriculaire, l'auteur rappelle simplement le danger des injections d'adrénaline chez des sujets anesthésiés au chloroforme. Le *camphre* introduit dans le sang ou dans le cœur peut faire cesser la fibrillation ventriculaire ; il peut également s'opposer au développement de la fibrillation dans les circonstances qui la provoquent ordinairement. Le massage du cœur, l'injection intracardiaque d'adrénaline sont à l'heure actuelle les moyens les plus efficaces de réanimation du cœur.

P. BLAMOUTIER.

Rôle du foie dans le barbiturisme.

Les nombreux dérivés de la malonylurée sont des hypnagogues puissants, susceptibles de provoquer, quand ils sont absorbés à doses excessives ou trop longtemps répétées, toute une série de troubles graves qui relèvent de l'imprégnation des systèmes nerveux cérébro-spinal et neuro-végétatif ainsi que de l'atteinte de la fonction hépato-rénale.

MM. TRÉMOLIÈRES et ANDRÉ TARDIEU (*Le Bulletin médical*, 1er octobre 1927) ont observé deux cas de barbiturisme, l'un suraigu, l'autre subaigu qui, à des degrés très différents, se sont manifestés par des troubles nerveux et hépato-rénaux.

Dans le premier, il s'agit d'un homme de vingt-trois ans qui succomba au bout de deux jours et demi en état de carus, avec stertor et anurie. L'analyse chimique des viscères permit de caractériser 1gr,36 de toxique dans le foie, alors que le bulbe, le cervelet et le cerveau n'en contenaient aucune trace.

Le second malade présenta des accidents cutanéo-muqueux intenses, de type roséolique et d'évolution bénigne. Le déséquilibre en excès du tonus du sympathique vrai mis en évidence par la recherche du réflexe oculo-cardiaque fut confirmé par l'épreuve de Gœtsch à l'adrénaline. L'épreuve de la glycosurie alimentaire, également positive, montra l'atteinte de la fonction hépatorénale.

L'emploi des dérivés de la malonylurée est contre-indiqué chez tous les sujets atteints d'une altération hépatique organique ou fonctionnelle. Le barbiturisme aigu réalise un coma à la fois alcoolique et urémique. Il s'exprime en clinique par l'élévation transitoire du taux de l'urée du sang, par des symptômes hépatiques (subictère, prurit, urobilinurie, hémato-porphyrinurie, sels et pigments biliaires dans les urines, glycosurie, indicanurie, etc.).

Ces deux observations étudiées ont trait à des manifestations du barbiturisme d'ordres tout à fait différents. Elles méritaient d'être rassemblées, parce qu'elles comportent toutes deux des troubles sérieux des fonctions du foie, antitoxique et glycogénique.

P. BLAMOUTIER.

Le Gérant : J.-B. BAILLIÈRE. 5760-28. — CORBEIL. IMPRIMERIE CRÉTÉ.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES ENCÉPHALOPATHIES INFANTILES FRUSTES

VALEUR NOSOLOGIQUE DE LA DÉBILITÉ MENTALE. LA DÉBILITÉ MENTALE ÉVOLUTIVE

PAR

R. TARGOWLA et **A. LAMACHE**

Ancien chef de clinique — Chef de clinique

à la Faculté de médecine de Paris.

Nous nous proposons dans ce travail d'apporter une contribution à l'étude des formes frustes des encéphalopathies infantiles et à leurs causes. Dans nos faits, la syphilis congénitale, la tuberculose, une toxi-infection indéterminée peuvent être invoquées comme facteurs étiologiques, qu'il s'agisse d'ailleurs de cas isolés ou de maladies familiales ; une de nos observations, en particulier, se rapporte à un syndrome complexe, apparemment familial et de nature tuberculeuse.

Les encéphalopathies infantiles frustes ont été étudiées (1), mais elles restent souvent méconnues en pratique, surtout chez l'adulte. Spécialement lorsque des troubles psychiques les accompagnent, le syndrome neurologique est négligé ou bien il apparaît secondaire, comme dans le syndrome de débilité mentale et de débilité motrice décrit par Dupré. En réalité, quelle que soit l'importance relative du trouble mental, l'examen neurologique doit être systématiquement pratiqué, car il permet seul d'intégrer la psychopathie dans le syndrome neuro-psychique auquel elle appartient, qui lui donne toute sa valeur nosologique et peut conduire à l'application éventuelle d'une thérapeutique efficace ; à vrai dire, l'affection est plus complexe, car aux altérations encéphaliques s'ajoute une atteinte diffuse de l'organisme, entraînant une véritable débilité fonctionnelle de tous les viscères.

Ainsi envisagée, la débilité mentale ne se présente plus comme un état psycho-pathologique essentiel, mais comme un élément (associé à d'autres manifestations nerveuses et viscérales) d'un complexe morbide, dont la cause et les lésions peuvent être parfois déterminées, qui est susceptible d'apparaître plus ou moins tardivement, d'évoluer et de se modifier.

***

Les symptômes neurologiques sont très discrets. Dans certains cas où l'hérédo-syphilis, par exemple, est en cause, ils peuvent se réduire à quelques signes d'imprégnation ancienne du névraxe ; il en était ainsi chez la malade B..., dont nous avons publié l'observation (2), qui ne présentait qu'un signe d'Argyll-Robertson avec inégalité pupillaire et altérations du fond de l'œil, des modifications des réflexes tendineux et de légers troubles de la sensibilité. Dans un autre cas (3), l'atteinte du système nerveux se traduisait : 1° par l'abolition des réflexes achilléens, médio-plantaires, rotuliens, stylo-radial gauche, le réflexe stylo-radial droit persistant faiblement, les olécrâniens restant normaux ; 2° par quelques bandes d'hypo-esthésie mal délimitées ; 3° par de l'inégalité, avec irrégularité du contour des pupilles, un signe d'Argyll-Robertson avec diminution du réflexe à l'accommodation, atrophie optique, hypertension du globe oculaire droit, rétrécissement du champ visuel. En outre, la langue était fissurée, la voûte palatine ogivale. On trouvait enfin une lymphocytose très discrète (4 éléments par millimètre cube) sans autre altération du liquide céphalo-rachidien.

La syphilis n'est pas le seul facteur qui puisse être incriminé. Nous résumons ci-dessous une observation concernant une affection apparemment familiale dont l'origine tuberculeuse paraît vraisemblable.

Lucienne Rou..., dix-huit ans, est internée à Sainte-Anne, dans le service de la Clinique, le 17 mai 1927.

Elle présente un double syndrome psychiatrique et neurologique. Au point de vue mental, c'est une débile, avec arriération intellectuelle et retard pédagogique ; ses notions scolaires (histoire, géographie, etc.) sont très déficientes, mais elle fait rapidement et de tête certains calculs relativement faciles, écrit assez bien et sans fautes d'orthographe grossières ; enfin l'attention et la mémoire de fixation sont bonnes : elle répète correctement et dans l'ordre, après cinq minutes de conversation, quatre nombres qu'on a d'abord énoncés devant elle, retient les idées essentielles d'une courte lecture qu'on lui fait faire et les résume convenablement. Sa famille l'accuse de troubles du caractère et de l'affectivité, mais il semble que le tableau en ait été exagéré. Le trait capital de son comportement est la puérilité ; elle rit fréquemment, à propos de tout, avoue ingénument qu'elle querelle facilement ses frères et les bat « avec les mains », qu'elle est désobéissante, répond, vole des sous pour acheter des bonbons. Ses réactions affectives paraissent souvent inadéquates, avec des sautes rapides et une indifférence prédominante ; cependant elle pleure lorsqu'on lui demande si elle est contente d'être à l'asile et,

(1) Cf. L. Babonneix et R. Voisin, *Art.* Encéphalopathies infantiles (*Traité de Pathologie médicale et de thérapeutique appliquée*, 1923 ; vol. XXV, 1er fasc., p. 481).

(2) R. Targowla et A. Lamache, Hallucinose (syndrome d'automatisme mental), syphilis héréditaire et alcoolisme (*Société de psychiatrie*, 21 octobre 1926 ; *L'Encéphale*, novembre 1926, n° 9, p. 714).

(3) R. Targowla et A. Lamache, Le tabes hérédo-syphilitique de l'adulte (*Le Progrès médical*, 20 novembre 1926 ; n° 47, p. 1749).

mise en confiance, explique que sa belle-mère ne l'aime pas et l'a fait interner parce qu'elles ne s'entendaient pas. Elle a une émotivité, une suggestibilité, un habitus général puérils ; elle lit régulièrement des journaux illustrés destinés aux fillettes, bien qu'elle soit au courant des principaux événements quotidiens qui intéressent le public.

A cet état d'arriération psychique s'associent des troubles somatiques. La malade est chétive, fluette, mais ne présente aucune malformation notable, à l'exception de cicatrices d'adénopathies cervicales.

Au point de vue moteur, on note tout d'abord, en relation avec la puérilité du comportement et la versatilité du caractère, une instabilité constante. La face est un peu asymétrique et légèrement grimaçante dans les mouvements de la parole et du rire ; ceux-ci sont lents, comme décomposés et prolongés, ébauchant une sorte de rire spasmodique. Le signe du facial est positif du côté gauche. Aux membres supérieurs, il existe une certaine instabilité des doigts, mais pas de tremblement intentionnel ; en outre, on note à droite, avec un certain degré d'hypotonie musculaire, des mouvements athétoïdes que la malade peut entraver, mais qui s'exagèrent par les mouvements volontaires exécutés du même côté ou du côté opposé. La diadococinésie est imparfaite, les mouvements d'émiettement sont mal effectués; toutefois, dans l'épreuve du doigt sur le nez, le mouvement est correctement exécuté. On ne trouve pas au repos de trouble net de l'équilibre, bien que la malade ne garde pas l'attitude de Romberg; la démarche est ébrieuse et spasmodique, la spasmodicité prédominant à droite, la base de sustentation est élargie; R... traîne le pied droit, mais il semble que ce fait soit dû en partie à l'existence de mouvements associés des orteils pendant la marche ; les mouvements athétoïdes des doigts s'exagèrent également d'ailleurs à l'occasion des mouvements volontaires ou automatiques complexes. Il n'y a pas d'asynergie des membres inférieurs, de déformation du pied.

Il n'a pas été décelé de trouble des sensibilités superficielle et profonde, pas de modification de la sensibilité thermique.

Les réflexes tendinéo-osseux sont normaux aux membres supérieurs; les réflexes rotuliens sont vifs avec une tendance nettement polycinétique du côté droit, les réflexes achilléen et médioplantaire sont exagérés du même côté.

Il n'existe pas de clonus du pied et de la rotule.

Les réflexes cutanés abdominaux sont normaux, à l'exception de l'inférieur gauche qui ne peut être mis en évidence. Le réflexe cutané plantaire se fait en extension des deux côtés.

Les réactions vaso-motrices sont vives. Les sphincters sont normaux.

L'examen oculaire, pratiqué le 18 mai 1927 par notre ami Dubar, chef du laboratoire d'ophtalmologie, a montré des taies anciennes des cornées probablement consécutives à une kératite interstitielle, des pupilles égales réagissant normalement, de la myopie avec astigmatisme irrégulier, l'absence de lésion du fond de l'œil (papille un peu mieux délimitée dans son segment temporal), l'absence de nystagmus, mais l'instabilité du globe oculaire dans le regard latéral.

Les labyrinthes ont une excitabilité normale à l'épreuve galvanique.

La parole est lente et très légèrement scandée, la voix un peu pleurarde, rappelant celle des pseudo-bulbaires, contrastant parfois avec les propos et la joie puérils de la malade. Il n'y a pas de trouble de la déglutition. Le réflexe vélo-palatin existe, mais on trouve une hémiparésie du voile et une légère atrophie linguale du côté droit avec trémulations fibrillaires surtout marquées de ce côté.

L'examen ne révèle rien d'anormal au niveau des grands appareils (circulatoire, respiratoire, digestif). Tension artérielle : Mx 12-Mn 7 à l'oscillomètre de Pachon.

Antécédents et histoire de la maladie. — Le *père* est normal, bien portant et on ne relève aucune anomalie nerveuse ou mentale dans sa famille.

La *mère* est morte tuberculeuse, avec de multiples adénites suppurées, à trente-quatre ans, en 1920 (la malade avait dix ans) ; elle avait eu une enfance chétive, « pesait deux livres à la naissance», raconte-t-on dans la famille, et, dès sa jeunesse, avait présenté une démarche légèrement ébrieuse «comme la petite, mais moins accentuée». Elle n'avait pas de tremblement des mains ; cependant, comme la malade, «elle avait de drôles de manières : quand elle portait un verre à sa bouche, par exemple, ses mains se retournaient et faisaient des contorsions... Elle avait du mal à parler, bégayait ». Le mari déclare qu'elle avait été comme cela toute sa vie, mais que, durant les dernières années, elle ne pouvait plus travailler ; elle ne tenait pas sur ses jambes, tombait facilement, chavirait : elle n'avait plus d'équilibre. Ses mains étaient devenues malhabiles, elle cassait tout. Elle n'avait par ailleurs aucun trouble de l'humeur et de l'affectivité, possédait une instruction primaire suffisante et son intelligence était intacte. Elle a eu quatre enfants, vivants ; aucune fausse couche ; grossesses normales.

Le *grand-père maternel* de Lucienne est également mort tuberculeux à trente-huit ans ; lui aussi « chancelait, marchait de travers depuis son jeune âge » ; il était très sobre.

Un *cousin germain de la mère* (côté paternel) présente des troubles moteurs du même ordre : bien que vigoureux, « il tremble sur ses jambes et parle difficilement » ; en outre, c'est un débile mental qui présente des troubles du caractère et une vive irritabilité. Il est âgé de quarante-deux ans.

Une *sœur de la mère* est normale.

La *malade* est la seconde de quatre enfants ; trois autres (vingt, seize et quatorze ans) sont normaux et sont employés à l'administration des Postes. Elle est née à terme à la suite d'un accouchement normal, n'a rien présenté de particulier au point de vue de la marche et de la parole, pas d'énurésie nocturne prolongée, pas de convulsions. D'un caractère doux, affectueux, disciplinée, elle apprenait bien à l'école : « c'était ma plus intelligente », dit le père C'est vers l'âge de treize ans qu'apparurent les manifestations actuelles par des tremblements et des troubles de l'équilibre : elle chancelait sur ses jambes, parfois même elle tombait, « mais ce n'était pas comme maintenant » ; au début, ajoute le père, elle n'avait rien aux mains. Vers la même époque, son état général s'altéra et on l'envoya dans un préventorium de Cannes pour adénites et anémie ; elle y demeura deux ans, de 1923 à 1925. Progressivement le syndrome neurologique évolua : le tremblement, l'instabilité, la maladresse, le rire se sont accentués : « Elle devenait de plus en plus rigolote, déclare son père; on ne pouvait plus l'employer à rien.» En outre, depuis quelques années, les troubles psychiques s'étaient développés : puérilité, tendance aux vols, à frapper ses frères et sœur : « elle devenait insupportable ».

Il s'agit en résumé d'une jeune fille de dix-huit ans dont le développement aurait été normal

jusque vers l'âge de treize ans ; à partir de ce moment, elle aurait vu s'installer et progresser des troubles nerveux compliqués ultérieurement de troubles psychiques.

Le syndrome neurologique reste discret, fruste et ressortit à des altérations disséminées du névraxe qui avaient d'ailleurs fait porter le diagnostic de sclérose en plaques lors d'un premier examen. Il ne peut être rapporté ni à la maladie de Little, ni à l'hérédo-ataxie cérébelleuse, ni à aucune affection bien classée ; il semble qu'il se rapproche surtout de certaines encéphalopathies infantiles complexes à type de sclérose en plaques. En fait, si l'on y trouve des symptômes de la série pyramidale, extrapyramidale et bulbaire, l'atteinte cérébelleuse est moins évidente. Les manifestations parétiques prédominent à droite (avec hémiparésie faciale gauche), mais l'extension de l'orteil est bilatérale ; la participation des corps striés est révélée par les troubles de la mimique, les mouvements athétoïdes de la main droite avec hypotonie et les phénomènes analogues que présentent les orteils du même côté pendant la marche. Ces symptômes semblent rendre compte en partie, d'ailleurs, de quelques phénomènes (troubles de la démarche, maladresse des mouvements, adiadococinésie, etc.), et à la participation cérébelleuse proprement dite on ne peut guère rapporter que l'écartement de la base de sustentation, la démarche légèrement festonnante, l'épreuve de Romberg positive. Enfin, les éléments d'un syndrome de Jackson incomplet témoignent d'une lésion bulbaire discrète.

Le syndrome psychique se caractérise par un certain degré d'arriération, ou mieux de retard pédagogique. Il n'y a pas à proprement parler de débilité mentale, et le trouble du jugement est bien plus apparent que réel ; le facteur anormal prédominant est la puérilité du caractère, du comportement, des réactions donnant l'impression d'un arrêt, peut-être même d'une légère régression du développement psychique, avec quelques tendances malignes plutôt que réellement perverses.

Cet état mental apparaît comme une sorte d'intermédiaire entre les états dits constitutionnels, congénitaux, d'arriération et de perversions et les troubles analogues provoqués par des affections acquises, comme l'encéphalite épidémique. On a beaucoup discuté sur les raisons de ces analogies ; on peut se demander si elles ne résident pas simplement dans l'identité, sinon étiologique, du moins pathogénique, de processus morbides exerçant une action diffuse sur un encéphale jeune en voie de développement. Dans le cas actuel, les troubles psychiques sont la conséquence d'une encéphalopathie dont le caractère diffus s'affirme d'autre part par la dissémination en différents territoires du névraxe d'altérations plus profondes donnant lieu aux symptômes neurologiques frustes qui ont été constatés.

Un point important de cette observation est l'existence de troubles nerveux ou neuro-psychiques analogues survenus au cours de trois générations successives au moins (grand-père, mère et fille) et chez un cousin germain de la mère (neveu du grand-père). Bien qu'il n'ait été possible d'examiner qu'un seul des deux malades survivants, il s'agit apparemmeut d'uue maladie familiale.

Un second point sur lequel il convient d'insister est la notion de tuberculose familiale : le grand-père et la mère sont morts tuberculeux à un âge peu avancé ; l'enfaut elle-même a dû faire un séjour de deux ans dans un préventorium. Il s'agit du reste, semble-t-il, d'une tuberculose torpide, à marche lente et intermittente, non de formes aiguës rapidement mortelles, et l'on remarquera, en outre, que le début des troubles neuropsychiques a coïncidé avec l'apparition des adénopathies et de la poussée toxémique chez notre malade ; de même, une aggravation des accidents neuropathiques a été signalée chez la mère, à la fin de sa vie, concomitante de la poussée bacillaire à laquelle elle succomba. On est fondé, dans ces conditions, à établir un rapport entre les poussées tuberculeuses et les manifestations neuropsychopathiques.

Nous avons déjà présenté à la Société de psychiatrie (1) deux malades, sœurs jumelles, atteintes d'un même syndrome neuro-psychique (avec une différence d'intensité) qui n'est pas sans points communs avec le fait précédent. Nous rappellerons tout d'abord l'observation :

Les deux sœurs sont nées le 20 février 1887, les dernières d'une famille de quatre enfauts. Le père était normal. La mère, bien portante jusqu'à son dernier accouchement, aurait été ensuite continuellement souffrante et serait morte sept ans après d'entérite de nature indéterminée ; elle n'aurait fait aucune fausse couche. La sœur aînée est morte à quarante et un ans d'un cancer ; le frère, que nous avous vu, est normal et bien portant. Une tante maternelle a fait un accès de mélancolie ; un oncle paternel était connu dans la famille pour son caractère bizarre et irritable.

Il faut noter que les quatre enfants sont nés en l'espace de quarante mois. L'enquête familiale ne nous a pas per-

(1) R. Targowla, A. Lamache et H. Daussy, Débilité mentale, troubles du caractère et débilité motrice chez deux sœurs jumelles. Atteinte disséminée fruste du névraxe (*Société de psychiatrie*, 19 mai 1927 ; *L'Encéphale*, juin 1927, n° 5 p. 487).

mis de retrouver l'indication d'une maladie de la mère pendant la grossesse des jumelles ; toutefois, celles-ci sont nées à sept mois et l'accouchement a été pénible. Elles ont eu leurs premières dents tardivement, ont parlé et marché tard, ont eu de l'énurésie nocturne longtemps persistante. Vers l'âge de trois ou quatre ans, toutes deux avaient eu des convulsions.

La MALADE INTERNÉE. — 1° *Etat mental.* — C'est vers l'âge de sept ou huit ans que l'entourage a noté l'existence chez Blanche de troubles psychiques. Elle avait des frayeurs bizarres (peur d'un lit, de chaises, etc.), des crises de colère violente au cours desquelles elle frappait tout le monde à coups de pied et se mordait elle-même, des tics (par exemple, regardait continuellement ses mains, faisait plusieurs fois de suite le geste du salut militaire) ; elle se montrait d'ailleurs affectueuse avec les siens. Sa mémoire était bonne et, bien qu'elle n'allât à l'école que très épisodiquement, elle apprit à lire et à écrire, mais ne sut jamais l'heure.

Il semble qu'une aggravation se soit manifestée à vingt ans; les troubles du comportement et du caractère s'accentuèrent : la malade restait couchée pendant plusieurs jours, puis, les jours suivants, poussait des cris continuels ; à partir de ce moment, elle se montra plus puérile et plus instable, plus irritable, incapable de se livrer à aucun travail, d'aider en quoi que ce fût dans le ménage ; elle était devenue aussi plus indifférente. On finit par l'interner en 1911 ; elle sortit de l'asile en 1916 et fut placée de nouveau à la clinique de Sainte-Anne, le 12 juin 1926, en raison de crises d'agitation coléreuse qui duraient quelques jours, plus marquées au moment des règles.

Dans le service elle se montre assez indifférente, vaguement euphorique, puérile et s'occupe à de menus travaux de ménage ; elle a parfois des accès subits de colère pendant lesquels elle crie, trépigne en répétant : « Je veux m'en aller. » La mémoire, l'orientation, l'attention sont bonnes, mais les associations d'idées sont pauvres, les notions scolaires très réduites ; très suggestible, elle n'a aucune spontanéité intellectuelle, ses jugements sont enfantins.

2° *Examen neurologique.* — Les réflexes tendineux sont très vifs aux membres inférieurs et plus forts du côté droit, vifs et égaux aux membres supérieurs. Il existe du clonus du pied à droite et un faux clonus à gauche ; pas de clonus de la rotule. Les réflexes de posture sont plus accentués aux deux membres du côté droit. Le réflexe cutané plantaire ne donne pas de réponse à droite, se fait en flexion à gauche. Les réflexes cutanés abdominaux moyen et inférieur droits sont abolis ; les autres se produisent nettement. Le réflexe du voile du palais fait défaut.

Il n'y a pas d'altération notable de la sensibilité ni de troubles sphinctériens.

La force musculaire paraît sensiblement normale, mais les mouvements sont plutôt lents et maladroits. Il existe de l'hypertonie du côté droit et, au membre supérieur, une ébauche de phénomène de la roue dentée ainsi qu'une diminution marquée des mouvements automatiques ; la diadococinésie est moins bonne que du côté gauche et on peut mettre en évidence un léger degré d'asynergie. Le signe de Romberg sensibilisé est positif. On trouve du nystagmus spontané dans les positions extrêmes du regard et l'examen labyrinthique décèle une légère hyperexcitabilité du nystagmus horizontal provoqué, alors que les canaux verticaux sont hypo-excitables. L'examen oculaire est négatif. La malade présente de la blésité.

La ponction lombaire, faite le 21 avril, a montré: albumine, 0,30 p. 1000; réaction de Weichbrodt légèrement positive ; 8 leucocytes par millimètre cube ; les autres réactions sont négatives.

LA SŒUR DE LA MALADE. — 1° *Etat mental.* — Elle présente un état marqué de débilité et d'arriération intellectuelle. Elle sait lire et écrire mais n'a pu apprendre de métier et est incapable, par exemple, de faire des achats ; elle ne peut guère s'occuper qu'à des besognes ménagères restreintes. Elle a également des troubles du comportement et du caractère, se montre malpropre, nerveuse, irritable, coléreuse, médisante, avec des tendances mythomaniaques ; elle est puérile et suggestible. Toutefois, ces troubles sont moins accentués que chez la malade internée.

2° *Examen neurologique.* — Les réflexes rotuliens sont vifs et il existe une ébauche de clonus. Les autres réflexes tendineux et osseux sont normaux. Les réflexes posturaux sont nettement marqués des deux côtés. Le réflexe cutané plantaire se fait en flexion à gauche; à droite, il n'y a pas de réponse et les manœuvres d'Oppenheim et de Schæffer provoquent une extension inconstante. Les réflexes cutanés abdominaux sont normaux. Le réflexe du voile du palais est absent.

On note un tremblement palpébral et digital net. La force musculaire est normale. Il existe une paratonie généralisée et des syncinésies, un léger degré d'asynergie et d'hypertonie au membre supérieur droit; la diadococinésie est normale. L'épreuve de Romberg montre un léger trouble de l'équilibre. Il n'y a pas de troubles oculaires, pas d'altération de la sensibilité.

Le liquide céphalo-rachidien contient $0^{gr},32$ p. 1000 d'albumine ; toutes les autres réactions sont normales.

En résumé, nous sommes en présence de deux sœurs jumelles atteintes de débilité psychique, de troubles du caractère et du comportement. Ce syndrome psychopathique dure depuis le premier âge, mais semble, chez l'une des malades, avoir subi vers la vingtième année une aggravation, une poussée qui a nécessité l'internement.

Aucun symptôme de la série neurologique ne s'impose d'emblée à l'observation, mais un examen systématique permet de déceler un ensemble de petits signes témoignant de lésions disséminées frustes du névraxe. Chez la première malade, l'atteinte la plus légère porte sur le système pyramidal ; les troubles cérébello-labyrinthiques et extrapyramidaux sont plus marqués. Chez la seconde, tout le syndrome neurologique est atténué.

L'ensemble constitue en somme le syndrome de débilité mentale et de débilité motrice décrit par Dupré. Mais le fait intéressant est la ressemblance des troubles observés chez les deux sœurs et l'intensité parallèle, chez chacune d'elles, des troubles psychiques et des troubles nerveux ; il s'agit donc bien d'une seule affection neuro-psychique relevant d'une cause unique, affectant ainsi un type familial.

L'étiologie cependant reste hypothétique. Les deux malades appartiennent à une famille normale ; à l'exception d'une hérédité vésanique collatérale peu importante, il a été impossible de mettre en évidence une tare héréditaire quelconque (alcoolisme, épilepsie, syphilis, tuberculose, etc.). On peut relever toutefois les trois grossesses consécutives de la mère, la dernière gémellaire et terminée par un accouchement prématuré.

La dissémination de l'atteinte nerveuse n'est pas en faveur d'un traumatisme obstétrical et la similitude des troubles chez les deux jumelles exclut la possibilité d'une affection post-natale. Quant à l'hypothèse d'une simple dysgénésie liée à la naissance prématurée, elle ne s'accorde pas avec la poussée évolutive subie par la première malade vers la vingtième année, ni avec les modifications persistantes, discrètes d'ailleurs, du liquide céphalo-rachidien. Il semble que l'on doive mettre en cause une détermination névraxique intra-utérine, discrète et vraisemblablement survenue à la fin de la gestation, comme paraît l'indiquer l'absence de désordres nerveux grossiers. On peut donc se demander si une infection maternelle peu grave, accidentelle (de nature grippale, par exemple) n'a pas simultanément provoqué l'accouchement prématuré et lésé le névraxe des enfants.

***

Les faits précédents réalisent une modalité d'encéphalopathie infantile dans laquelle le syndrome psychique est prédominant ; constitué par la « débilité mentale », les troubles du caractère et du sens moral qui lui font cortège, il n'est en réalité que l'un des facteurs d'un complexe neuropsychique. Les symptômes neurologiques, frustes, atténués, extériorisent des localisations disséminées sans systématisation en divers territoires du névraxe. La cause est tantôt connue (hérédo-syphilis, tuberculose), tantôt indéterminée mais conserve les caractères d'une atteinte toxi-infectieuse congénitale ou du premier âge.

Comme pour toutes les encéphalopathies infantiles, ces troubles peuvent se manifester dès les premiers stades de l'existence ou à une période plus ou moins tardive et subir à diverses époques des poussées évolutives. Il s'en dégage la notion d'une débilité mentale évolutive, différente dans les cas typiques de la démence précoce, mais dont le diagnostic différentiel est parfois délicat. La ressemblance de ces phénomènes psychopathiques avec ceux qu'engendrent l'encéphalite épidémique et certaines maladies infectieuses s'explique par le mode d'action identique du processus causal diffus sur l'encéphale infantile. Les symptômes nerveux associés traduisent des déterminations en foyers plus profondes atteignant divers systèmes du névraxe.

Par ailleurs, la détermination toxi-infectieuse se limite rarement au système nerveux ; d'autres viscères peuvent être lésés, tels les glandes à sécrétions internes, le foie, le rein. Cette atteinte légère réalise une sorte de méiopragie, de débilité fonctionnelle des organes, que font parfois ressortir certains épisodes psychopathiques transitoires, ainsi que nous l'avons montré (1) ; l'un de nous, d'autre part, a trouvé de l'insuffisance rénale, de l'hypocholestérinémie chez les débiles mentaux et les pervers. Il s'agit donc, dans l'ensemble, d'une atteinte générale de tout l'organisme.

La débilité mentale et son cortège symptomatique apparaissent ainsi comme la conséquence fréquente d'une détermination toxi-infectieuse, généralement légère, survenue à la période fœtale ou dans le premier âge. Elle n'est en fait que l'une des manifestations d'un syndrome d'encéphalopathie infantile en rapport avec une atteinte généralisée à tout l'organisme. Son étude isolée, faite d'un point de vue exclusivement psychopathologique, la dissocie artificiellement du complexe morbide dont elle fait partie et lui enlève, avec sa signification réelle, toute possibilité d'une thérapeutique rationnelle.

(1) H. Claude, R. Targowla et A. Lamache, Réactions transitoires du liquide céphalo-rachidien au cours de psychoses toxiques. Leur signification (*Société de psychiatrie*, 20 octobre 1927 ; *L'Encéphale*, novembre 1927, n° 9, p. 732).

L'HYDRÉMÈSE
RÉGURGITATION OU VOMISSEMENT DE LIQUIDES SÉCRÉTÉS

PAR

R. MARESCHAL

Parmi les signes objectifs des affections qui portent sur les premiers segments du tube digestif, chez l'adulte, les vomissements alimentaires et les hématémèses occupent une place de premier plan. Au contraire, les régurgitations et même les vomissements de liquides autres que le sang passent pour très banaux à cause de leur fréquence et sont considérés comme n'ayant qu'une valeur diagnostique restreinte. Cependant il semble qu'on puisse mettre en relief leur importance véritable en les groupant sous le vocable d'*hydrémèse* (de ὕδωρ, eau, et ἐμεῖν, vomir) qui a deux avantages : celui de s'appliquer au rejet de liquides non sanguins, sans préjuger de leur nature ni de leur point de départ et en englobant les sécrétions des muqueuses œsophagienne, gastrique et duodénale, ainsi que deux produits de glandes annexes, la salive et la bile ; et second avantage, de réunir en un seul syndrome les régurgitations et les vomissements de ces liquides, qui sont en somme le même phénomène à deux degrés — sinon au point de vue pathogénique, du moins en ce qui concerne leurs effets visibles — et nécessitent le même traitement.

En revanche, il convient de distinguer : 1° les hydrémèses qui se montrent à la suite de l'accumulation des sécrétions précitées, postérieurement à l'évacuation gastrique des aliments ; 2° les hydrémèses qui se produisent pendant ou après le repas, ou mieux pendant le séjour des aliments dans l'estomac.

Le premier cas est réalisé par les *pituites*, étant bien entendu que ce terme ne s'applique pas exclusivement aux pituites matinales ou matutinales (il vaudrait mieux dire « jéjunales » : s'effectuant à jeun), mais aussi à certains rejets liquides de la fin de la matinée ou de la fin de l'après-midi, alors qu'il n'y a plus d'aliments dans l'estomac. C'est donc à tort que des auteurs désignent sous le nom de « pituites post-prandiales » des régurgitations ou vomissements qui se font au plein de la digestion gastrique.

Le deuxième cas, celui des *hydrémèses prandiales* ou *post-prandiales*, englobe précisément tous les rejets liquides concomitants au séjour des aliments dans l'estomac. Donc, en cas de sténose gastrique, les régurgitations liquides qui se font après le réveil et le lever et avant la première alimentation de la journée, sont non pas des pituites matinales, ni des pituites post-prandiales, mais des hydrémèses post-prandiales, à retardement si l'on veut.

Autrement dit, ce qui différencie les hydrémèses jéjunales (communément appelées pituites) des hydrémèses post-prandiales, ce n'est pas le moment de la journée où elles se produisent, c'est l'état de vacuité ou de non-vacuité alimentaire de l'estomac. Faute de cette distinction nette, bien des études sur les pituites comportent des confusions et des obscurités regrettables.

1° **Les pituites.** — Les ouvrages classiques décrivent avec un plus ou moins grand luxe de détails la pituite alcoolique ; les autres pituites sont en général indiquées succinctement, parfois même passées sous silence. Sans doute la gastrite alcoolique est le plus fréquent des états morbides se traduisant par des pituites. Mais beaucoup d'autres affections du tube digestif peuvent donner à jeun des régurgitations ou des vomissements liquides, dans des conditions pathogéniques qui ressortiront mieux de l'étude successive de ces divers liquides : salive, mucus œsophagien, mucus et suc gastriques, liquide duodénal et bile.

La *salive* peut être régurgitée ou vomie en quantité notable dans le cas de sialophagie, condition suffisante ; il n'est pas nécessaire qu'il y ait préalablement sialorrhée. Cependant cette seconde éventualité est la plus fréquente, la plus intéressante. Les sialorrhées d'origine digestive sont toujours l'expression de réflexes dont les voies centripètes sont bien connues et dont le point de départ peut être une affection quelconque, organique ou fonctionnelle, de l'œsophage ou de l'estomac. L'origine intestinale du réflexe est moins banale ; elle n'a été signalée qu'à l'occasion des helminthiases, de certaines diarrhées et de l'appendicite chronique. Enfin la sialorrhée est assez souvent de cause hépatique et surtout vésiculaire ; on a même décrit une forme salivaire de la cholécystite.

Quelle que soit l'étiologie de la sialorrhée, la salive déglutie stagne soit dans l'œsophage en amont d'une sténose ou d'un spasme, soit dans l'estomac vide d'aliments, pour être régurgitée avant le repas à la faveur d'une contraction antipéristaltique ou vomie à la suite d'une nausée. L'origine œsophagienne de la salive rejetée ne peut faire de doute quand elle s'est accumulée au-dessus d'un obstacle permanent, par exemple dans le cancer œsophagien, plus rarement dans la dilatation idiopathique, dans les rétrécissements inflammatoires ou cicatriciels, etc

En revanche il y a eu débat sur l'origine de la salive expulsée dans les autres cas. Mais les causes de sialorrhée indiquées plus haut sont toutes aussi des causes de spasmes de la portion abdominale de l'œsophage et de spasmes médiogastriques rencontrés si fréquemment pendant les examens radioscopiques. Dès lors il est facile d'admettre chez certains malades une rétention œsophagienne de la salive au-dessus d'un spasme du « cardia physiologique » et dans d'autres conjonctures une rétention gastrique en amont d'une biloculation spasmodique.

Les causes des pituites salivaires étant nombreuses, la signification étiologique d'un cas donné sera mise en évidence grâce à l'ensemble des symptômes et signes objectifs de la maladie qui est le point de départ de la sialorrhée conditionnelle. La complexité des recherches causales ne diminue aucunement l'importance de cette variété de pituite. Elle pourra aider à dépister un cancer œsophagien peu avancé, un ulcère de la petite courbure (Lœper), une sténose pylorique au début (Tourneux).

La salive est parfois mélangée de *mucus œsophagien*. Mais celui-ci est sécrété en quantité minime. Les œsophagites sont loin d'avoir la même fréquence que les gastrites, et l'existence du catarrhe œsophagien n'est pas démontrée malgré la multiplication des œsophagoscopies. Dans les pituites, le mucus œsophagien n'a qu'un rôle bien effacé ; il est douteux qu'on puisse l'y rencontrer isolément, et quand il y est à l'état de mélange, c'est en quantité négligeable.

La matière régurgitée ou vomie à jeun peut être un liquide sécrété par l'estomac : soit du mucus stomacal, soit du suc gastrique, soit enfin leur mélange.

A l'état normal, il y a peu de *mucus gastrique* dans l'estomac à jeun : 5, 10, 25 centimètres cubes au plus. A l'état pathologique, le mucus est plus abondant et se décèle par le clapotage si les conditions de tension intragastrique sont favorables. L'hypersécrétion de mucus caractérise la gastromyxorrhée ou catarrhe muqueux, qui ne se signale par des pituites que dans un cinquième des cas (L. Pron). La sécrétion muqueuse étant provoquée par les excitations banales — ce qui la différencie de la sécrétion du suc gastrique, — on pourra trouver le catarrhe muqueux dans tous les états comportant une lésion ou une simple perturbation stomacales. La régurgitation et le vomissement de mucus gastrique font partie notamment du tableau bien connu de la pituite alcoolique. Celle-ci est décrite souvent comme tirant son origine de l'appareil respiratoire aussi bien que du tube digestif. Mais dans le premier cas il s'agit simplement d'une expulsion de mucosités trachéales et bronchiques. Il y a deux faits concomitants ou successifs : l'expectoration et la pituite ; il est illogique de les confondre sous une appellation unique. D'autres irritants que l'alcool, par exemple les épices et certains médicaments, peuvent amener la même hypersécrétion de mucus stomacal. La gastrite qui accompagne l'ulcère et le cancer se traduit parfois par ces pituites. Les « eaux chaudes » du cancer, susceptibles de se produire à jeun, sont constituées par un mélange de mucus et de sérum transsudé grâce à un mécanisme qui mériterait d'être étudié au niveau de l'estomac comme il l'a été pour l'intestin dans l'hypersécrétion colique. D'autre part, on rencontre de temps à autre des ulcéreux qui rejettent, loin de la digestion gastrique, un liquide fade et non acide. Chez les insuffisants rénaux, chez les urinaires infectés, peuvent exister des pituites de mucus. Plus souvent il s'agit d'une pituite de cause vésiculaire : l'irritation réflexe de la muqueuse gastrique détermine l'hypersécrétion et les nausées, tandis que le spasme réflexe du pylore a pour effet la stagnation du mucus dans l'estomac jusqu'au moment de son rejet ; cette pituite due à la cholécystite chronique, lithiasique ou non, est moins abondante que la pituite alcoolique.

L'existence dans la cavité gastrique d'une masse importante de mucus a divers inconvénients. A jeun, elle est une source de malaises divers : pesanteurs, nausées, anorexie ; aussi s'explique-t-on la sensation de mieux-être qui suit son expulsion par vomissement, à tel point que beaucoup de malades provoquent celui-ci. Le catarrhe muqueux ne doit donc pas être tenu pour négligeable. En outre, il est indispensable de remonter à sa cause : l'étude attentive des symptômes et signes qui accompagnent les pituites muqueuses permet en général une conclusion étiologique qui guide les efforts thérapeutiques.

Le rejet de *suc gastrique* malgré que l'estomac ne contienne plus d'aliments depuis plusieurs heures, constitue la « pituite acide ». La présence de suc gastrique à jeun dans l'estomac des sujets normaux est une question encore discutée ; toutefois les recherches les plus récentes, telles que celles d'Udaondo, tendent à la résoudre par l'affirmative. Mais on ne peut nier l'existence de suc avec HCl libre chez nombre de dyspeptiques à l'état de jeûne : c'est le point important, car les individus qui présentent loin des repas des régurgitations ou des vomissements acides sont

a priori des malades. Deux conditions sont nécessaires et suffisantes pour que ce signe apparaisse : une sécrétion anormale en nature et en quantité, et une rétention de ce liquide par suite d'un spasme pylorique. Ces réalités cliniques contredisent aussi bien la célèbre formule : « La dyspepsie sera chimique ou elle ne sera pas », que l'apophtegme plus récent : « La dyspepsie sera motrice ou ne sera pas ». En cette matière, la vérité n'est pas dans un dilemue, puisque les deux mécanismes coexistent.

Les pituites de suc gastrique peuvent être très abondantes dans l'ulcère gastro-duodénal. Les observations ne sont pas rares, de malades soumis à la diète absolue et rejetant, malgré cela, un, un et demi, deux litres de liquide acide, en quelques heures. Naguère on croyait que cette hypersécrétion aeide (catarrhe acide, gastrosuccorrhée, syndrome de Reichmann) caractérisait toujours un ulcus. Mais nombre d'autopsies et d'explorations chirurgicales avec ouverture des organes et endoscopie, ont montré une simple gastrite sans lésion uleéreuse, alors que ce dernier diagnostic avait été porté avant la mort ou avait commandé l'intervention. Les pituites acides sont un signe de gastrite. Le plus souvent il s'agit de la gastrite qui précède ou accompagne l'ulcère. Mais on ne doit pas perdre de vue les autres causes de gastrite, infectieuses, toxiques ou méeaniques. Il ne faut pas oublier non plus que le cancer peut s'adjoindre — exceptionnellement, il est vrai — une hypersécrétion acide, et que si les affections vésiculaires, appendiculaires ou génitales déterminent le plus souvent une « dégénérescence muqueuse » au niveau de l'estomac, on a parfois constaté en même temps qu'elles une hypersécrétion chlorhydrique.

La pituite acide ne doit pas être confondue, comme le font quelques auteurs, avec le pyrosis. Celui-ci est une régurgitation avortée : le reflux ne dépasse pas l'œsophage ou la partie inférieure du pharynx et aucun liquide n'arrive dans la bouche. Mais qu'il s'agisse de pyrosis ou de régurgitation véritable, la sensation de brûlure n'est pas toujours due à un excès d'acide chlorhydrique ; elle peut tenir au pouvoir peptique du suc gastrique avec HCl normal ou diminué, ou même, en l'absence d'HCl, à la présence d'acides organiques. D'autre part, la pituite acide peut avoir en même temps une saveur amère, non pas par mélange avec de la bile, mais à cause de la présence de peptones reconnaissables par la réaction du biuret ; ce sont des cas limites entre les pituites et les hydrémèses post-prandiales.

Le liquide acide régurgité ou vomi peut comporter une minime proportion de mucus ; sa valeur sémiologique n'en subsiste pas moins. Inversement, une pituite muqueuse présente parfois une réaction faiblement acide par présence d'HCl combiné ou d'acides de fermentation. Enfin l'hypercrinie peut porter simultanément sur les glandes à aeide et sur l'appareil mueipare : cas étiquetés catarrhe mixte ou catarrhe total. Mais alors le catarrhe acide déborde le catarrhe muqueux, au propre et au figuré. Le traitement est celui de l'hypersécrétion ehlorhydrique et surtout de sa cause. On n'oubliera pas de lutter, s'il y a lieu, contre le spasme pylorique qui entraîne la stase et secondairement l'hypersécrétion : il n'y a pas de stase sans un certain degré d'hypercrinie, tandis qu'il peut y avoir hypersécrétion en l'absence de stase.

A jeun, le *liquide duodénal* peut être régurgité sans nausée ni effort dans les cas où il a préalablement reflué dans l'estomac. Il est alors mélangé avec une quantité plus ou moins uotable de mucus ou de suc gastriques ; si la bile est en minime proportion, elle peut ne pas donner une couleur particulière à la pituite. La régurgitation d'un liquide gastrique mélangé d'éléments duodénaux et surtout de bile bien reconnaissable, présenterait un grand intérêt, d'après Udaondo. Pour lui, le « reflux duodénal spontané » est infiniment plus fréquent dans l'ulcère duodénal que dans l'uleère gastrique ; on comprend faeilement qu'une lésion du duodénum y provoque un antipéristaltisme anormal. Pratiquement, ce signe différentiel est de faible importance à cause de l'existence de ce reflux en l'absence de toute lésion duodénale (Iwanow) et à cause de la rareté des régurgitatious bilieuses comparativement aux vomissements bilieux : or ceux-ci n'ont pas de rapport spécial avec l'ulcère du duodénum.

L'antipéristaltisme duodénal joue cependant un rôle dans certains vomissements bilieux. Il s'agit de ceux qui accompagnent les stases duodénales dues à une compression par des brides, par des adhérences ou par le pédicule mésentérique. Ce cas mis à part, la pituite bilieuse traduit simplement des nausées assez inteuses pour n'être pas soulagées par l'évacuation du contenu stomaeal qui ouvre toujours la seène, car toujours on a affaire à des « vomissements étagés ». L'écoulement biliaire, souvent si abondant, est dû surtout à la compression de la vésicule par la paroi abdominale au moment de l'effort pour vomir ; ce qui prouve ce mécanisme, c'est que pendant le tubage duodénal on peut exprimer avec la main le contenu vésiculaire et l'aspirer immédiatement dans une seringue adaptée au

tube d'Einhorn. Quant à la cause des nausées, elle est dans un réflexe qui a de multiples incitations possibles : gastriques (la « pituite jaune » est l'aboutissant presque obligatoire des pituites muqueuses qui signalent les gastrites, en particulier la gastrite alcoolique), vésiculaires (la pituite bilieuse est très banale dans les cholécystites chroniques), appendiculaires (Pierre Descomps, Baumel, ont insisté sur les vomissements bilieux dus à la toxémie appendiculaire chronique), enfin génitales chez la femme. En présence d'une pituite bilieuse, aussi bien qu'en cas de pituites salivaires, muqueuses ou acides, l'examen complet du malade permet un diagnostic étiologique et la thérapeutique efficace qui en découle.

2° **Les hydrémèses post-prandiales.** — Les régurgitations et vomissements qui se produisent pendant la digestion gastrique méritent d'être envisagés à part, étant donné que le tube digestif se trouve dans des conditions physiologiques différentes de l'état de jeûne. Parmi ces hydrémèses post-prandiales, les plus importantes de beaucoup sont les « remontées acides » en rapport avec l'hyperchlorhydrie et l'ulcus. Néanmoins les autres cas sont loin d'être sans intérêt ; on peut les passer en revue en se basant, ici encore, sur la nature des liquides régurgités ou vomis : salive, mucus œsophagien ou stomacal, suc gastrique, liquide duodénal.

La *salive* rejetée peut avoir son point de départ dans l'œsophage. La différence avec la pituite salivaire réside dans le mélange possible avec des aliments accumulés dans le fond d'un diverticule, ou en amont d'une sténose ou d'un spasme. Le second point de départ de la sialémèse peut être l'estomac. Même quand des aliments sont présents dans le bas-fond gastrique, la salive peut être régurgitée ou vomie isolément, soit qu'elle ait surnagé au-dessus du chyme grâce à la différence de densité, soit plutôt qu'elle ait stagné en amont d'un spasme du cardia ou de la région médiogastrique. Comme pour la pituite, des réflexes expliquent la sialorrhée conditionnelle. D'une part, au moment du repas existe un curieux synchronisme entre les sécrétions gastrique et salivaire. D'autre part, expérimentalement, l'absorption de substances irritantes, l'eau acidulée par exemple, est suivie d'un abondant flux de salive. Aussi des régurgitations ou des vomissements salivaires peuvent-ils se voir après les repas dans tous les cas où la muqueuse gastrique est irritée ou enflammée, soit primitivement, soit secondairement à un spasme pylorique amenant de la stase. Un fait particulièrement intéressant est la sialorrhée, aboutissant parfois à une sialémèse, qui constitue un équivalent séméiologique de la douleur tardive dans certains ulcères (A. Mathieu). Dans la lithiase biliaire et dans l'appendicite chronique, les régurgitations salivaires post-prandiales sont bien moins fréquentes que les pituites. Dans l'insuffisauce rénale peuvent exister des crises salivaires (Barié), suivies de sialophagie et de sialémèse, après les repas aussi bien qu'à jeun.

Le *mucus œsophagien* peut souiller la salive régurgitée quand il s'agit d'affections organiques de l'œsophage, notamment de cancer ; cependant il n'y est jamais en quantité bien considérable, pour les raisons énumérées précédemment. Dans les autres cas de sialémèse, le mélange avec du mucus œsophagien est encore plus négligeable.

Au contraire le *mucus gastrique* a un rôle important. Au moment du repas, dit L. Pron, la présence dans l'estomac d'une quantité exagérée de mucus accroît sans profit le volume du contenu stomacal. Pendant la digestion, le mucus forme une sorte de vernis isolant qui gêne l'attaque des aliments ; en modifiant la concentration moléculaire, il retarde l'isotonie qui conditionne le passage transpylorique du chyme; enfin, en se concrétant par l'action d'HCl sous la forme de globes solides assez volumineux, il peut constituer un obstacle à l'évacuation. En revanche, après d'autres, Turck et Kauffmann viennent encore d'insister sur l'utilité du mucus pour protéger la muqueuse en cas d'hyperpepsie simultanée.

Les régurgitations ou vomissements post-prandiaux de mucus gastrique sont plus rares que les pituites du même produit. Une exception cependant : les « eaux du cancer » se montrent volontiers deux ou trois heures après les repas. Dans certains cas de « vomissement à trois étages », le rejet de mucus succède au vomissement alimentaire et précède le vomissement bilieux ; la viscosité du mucus gastrique et son adhérence à la paroi permettent de concevoir pourquoi il n'est expulsé que dans un deuxième temps, après que l'estomac s'est débarrassé du chyme. C'est encore une hydrémèse post-prandiale ultra-tardive, pourrait-on dire (mais non une pituite, puisque l'estomac n'est pas vide d'aliments), qui se fait au réveil dans certaines sténoses pyloriques : le malade vomit d'abord la masse des débris alimentaires, puis un mucus abondant.

Enfin, en dehors du catarrhe muqueux vrai, état durable, peuvent se montrer transitoirement des sécrétions exagérées de mucus avec rejet au dehors, sous l'influence passagère des nausées et

des efforts de vomissement, quelles que soient leurs causes.

Le *suc gastrique* est régurgité pendant la période de digestion stomacale par un nombre considérable de dyspeptiques. Les malades se plaignent de renvois acides, qui brûlent la gorge, agacent les gencives et les dents. Parfois ce signe se montre dans la première demi-heure qui suit le repas ; il fait alors partie du « syndrome précoce » et a été interprété comme répondant soit à une sensibilisation particulière de la muqueuse gastrique saine, par exemple dans les cholécystites, soit plus souvent à une « gastrite sous-cardiaque » d'origine éthylique ou même médicamenteuse. Le suc gastrique surnageant le chyme est au contact de la muqueuse hyperesthésiée ou enflammée ; celle-ci réagit et une onde antipéristaltique expulse une, deux, trois gorgées du liquide irritant. D'ailleurs l'hyperchlorhydrie n'est pas condition nécessaire : le phénomène aurait été constaté dans certaines anachlorhydries, la sensation de brûlure s'expliquant alors par la conservation du pouvoir peptique et peut-être par des acides de fermentation ou d'apport extérieur.

Mais dans la règle, les régurgitations acides se produisent deux ou trois heures après les repas. Il s'agit de gastrite prépylorique ou de gastrite très étendue, s'accompagnant d'hyperchlorhydrie. La grande cause en est l'ulcère. Aussi les régurgitations acides ont-elles une valeur approchante de celle des douleurs tardives pour le diagnostic de l'ulcus gastro-duodénal ; pour les deux manifestations, le « rythme dans le temps », si bien décrit par R. Savignac, a plus de signification que l'horaire quotidien. Cependant, en l'absence d'ulcère, on rencontre les régurgitations acides post-prandiales dans tous les états hyperacides d'étiologie gastrique ou extragastrique. Ordinairement l'hyperchlorhydrie ne va pas sans hypersécrétion, se décelant notamment par les hydrémèses abondantes qui suivent les vomissements alimentaires chez certains ulcéreux ; cette perte de liquide peut être telle qu'elle entraîne une déshydratation et un amaigrissement rapides. Plus curieux sont les faits où le suc gastrique est seul vomi à un moment où la totalité des aliments n'a pas encore franchi le pylore. Sans doute la différence de densité permet-elle au liquide de l'hypersécrétion de former couche au-dessus du chyme ; ou bien ce liquide est-il séparé de la masse alimentaire par un spasme du corps de l'estomac : dans les deux éventualités se produit un vomissement électif.

Quand le *liquide duodénal* est vomi en période digestive, c'est toujours à la suite de violents efforts qui ont préalablement vidé l'estomac. La présence de sucs digestifs le différencie de celui qui est vomi à jeun, mais la recherche des ferments intestinaux et pancréatiques est délicate (Carnot, Chiray). Le vomissement bilieux post-prandial est la signature d'une intolérance gastrique excessive. Beaucoup plus rare que la « pituite jaune » dans la gastrite alcoolique, il se rencontre tout aussi souvent que les pituites bilieuses dans les autres gastrites et dans les dyspepsies réflexes d'origine vésiculaire, appendiculaire ou génitale, et même bien plus fréquemment qu'elles dans les sténoses duodénales qui ont été très étudiées durant ces dernières années. C'est à la stase duodénale que (sans oublier cependant les autres causes possibles) il faudra penser en cas de vomissements bilieux post-prandiaux répétés et plus encore s'ils résistent à la diète. On ne se résoudra qu'en dernier lieu au diagnostic de névropathie ou de pithiatisme, car si une affection organique peut être réellement simulée par des vomissements nerveux, trop de malades, atteints de vomissements bilieux opiniâtres, ont été traités par des calmants, qui relevaient plus légitimement d'une intervention ayant pour but de remédier à une striction sous-vatérienne.

En résumé, je viens d'esquisser un tableau d'ensemble de l'hydrémèse, c'est-à-dire de la régurgitation ou du vomissement de liquides sécrétés par les muqueuses œsophagienne, gastrique et duodénale, ainsi que par les glandes annexes, salivaires et hépatique, voire pancréatique.

Cette synthèse sous une appellation unique est légitimée par un mécanisme constant : le reflux anormal en direction de la bouche. Mais si l'on considère l'horaire du syndrome, une division est nécessaire en pituites, ou hydrémèses se produisant à jeun quand l'estomac et le duodénum devraient être au repos fonctionnel, et en hydrémèses prandiales ou post-prandiales se montrant à des heures où la présence des aliments excite normalement la motricité gastro-duodénale et les sécrétions digestives. Suivant qu'il se déclenche à une période ou à l'autre, le rejet de la salive déglutie, du mucus stomacal, du suc gastrique ou du liquide duodénal prend des caractères, une importance et une signification différents, qui ont été mis en évidence dans les pages précédentes.

Nombreux sont les malades qui consultent parce qu'ils régurgitent ou vomissent tel ou tel liquide. L'hydrémèse pose donc un problème

de pratique courante. L'analyse du phénomène donne rarement à elle seule la clé du diagnostic, mais dans la plupart des faits elle est nécessaire pour une première discrimination et parfois elle oriente très utilement les recherches. L'étude des symptômes concomitants et des antécédents, puis l'examen complet du malade, doivent aboutir à une conclusion formelle et au traitement étiologique de l'hydrémèse.

TRAITEMENT DU TABES PAR LA MALARIATHÉRAPIE

PAR
le Dr D. PAULIAN
Conférencier à l'Université.
Médecin en chef du service neurologique de l'hôpital central des maladies mentales et nerveuses de Bucarest.

Une thérapie répandue dans le monde entier et avec un si brillant succès dans les rémissions de la paralysie générale, ne pouvait pas tarder d'être appliquée aussi dans les autres manifestations spécifiques du système nerveux. Depuis deux ans nous avons pu contrôler cette efficacité dans toutes les manifestations non spécifiques du système nerveux, sans pouvoir obtenir un résultat heureux, sauf une amélioration passagère, — de quelques mois dans le parkinsonisme post-encéphalitique. C'est tout à fait le contraire en ce qui concerne les manifestations syphilitiques du système nerveux. Les résultats de la malariathérapie sont assez connus dans le monde entier, en ce qui concerne la paralysie générale. Nous y avons insisté ailleurs (1). Notre opinion est qu'il faut instituer le traitement le plus précocement possible, non seulement dans la syphilis cérébrale, mais surtout quand celle-ci entame les méninges (2), c'est-à-dire au début. C'est à l'aide d'une ponction lombaire précoce chez n'importe quel sujet suspect, que nous serons en état de dépister l'atteinte primitive du cerveau. Seul le tabes restait inexploré. Les quelques essais avaient jeté le discrédit sur la thérapie. L'école de Hambourg et de Vienne le rejetait comme inefficace. Dernièrement les travaux de Scherber et Albrecht, de Bernig et surtout de Hoff et Kauders (3), comme aussi les nôtres (4) que cite la thèse de notre élève Dr G. Pfintner (5), ont repris la question et apportent la confirmation de l'efficacité de la méthode.

La méthode employée est la même que celle pour la paralysie générale, mais nous préférons la voie intraveineuse (2 à 5 centimètres cubes de sang), car la période d'incubation est plus courte. Quant à la race à injecter, c'est préférable la quarte ou la tierce, jamais la quotidienne, car elle débilite le malade que la maladie a déjà épuisé. Nous préférons dans notre service, qu'avant d'instituer la malariathérapie, de tonifier nos malades, au moins un mois auparavant, et nous leur prescrivons surtout de la strychnine et du glycéro-phosphate de chaux. L'arsenic, à cause de sa lénte élimination de l'organisme, comme aussi de son accumulation et de même les préparations à quinquina, nous les rejetons car elles peuvent influencer le parasite inoculé et même le détruire. Les gens trop affaiblis et surtout ceux qui supportent mal le traitement peuvent faire le traitement à deux reprises de quatre à cinq accès interrompus de quelques semaines.

Pendant l'évolution des accès fébriles, il faut surveiller les malades de près, soutenir le cœur par des toni-cardiaques et obvier aux températures trop élevées et durables par des médications n'influençant pas le parasite. Nous recommandons à ce titre la cryogénine (0gr,20 à 0gr,50), vu son action antithermique et analgésique. Pendant les accès fébriles, les malades voient redoubler leurs douleurs fulgurantes ou leurs crises gastriques qui cessent une fois la fièvre tombée.

Il faut que le recul du temps soit suffisamment long pour juger les résultats. Celui-là est possible aujourd'hui pour la paralysie générale, mais non encore pour le tabes.

Quels sont les symptômes qui sont influencés par la thérapie et lesquels ne le sont pas?

a. Les troubles moteurs, le steppage et surtout les ataxies au début sont assez vite influencés. Les grandes ataxies, qu'on voit assez rarement aujourd'hui, ne le sont pas ou très peu.

b. Les douleurs fulgurantes, s'exacerbant pendant les accès fébriles, diminuent, s'espacent et même disparaissent à la suite des semaines ou des mois après.

c. Les crises gastriques assez rebelles pendant le traitement, continuant parfois des semaines encore après le traitement, diminuent, ou s'espacent. Elles sont, croyons-nous, les plus rebelles

(1) Conférence aux Journées médicales de Marseille, avril 1927.

(2) Le traitement de la syphilis méningée par la malariathérapie (*Picardie médicale*, octobre 1926, Amiens).

(3) H. Schaeffer, Le traitement du tabes par le paludisme expérimental (*Presse médicale*, n° 53, 1927).

(4) *Buletinul medico-terapeutic*, n° 1, 1927, en collaboration avec les Drs Demetresco et Fortunesco.

(5) A.-G. Pfintner, Resultatele clinice ale malariotherapies in tabes; Teza, 16 juin 1927, Bucarest, Tipografia Cultura.

au traitement. La même remarque pour les autres crises viscérales.

d. L'atrophie optique (tabes supérieur) ne bénéficie point. Les sensations subjectives que les malades accusent et les font espérer dans une amélioration ne concordent pas avec l'image ophtalmoscopique. Au moins elle reste stationnaire.

e. Les troubles cardio-vasculaires compensés ne sont jamais une contre-indication pour le traitement. Jamais nous n'avons remarqué la myocardite ; au contraire, les bruits aortiques si sont améliorés et assez souvent l'hypertension artérielle.

f. Les troubles trophiques ne sont pas influencés.

g. Les réactions humorales (dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien) se modifient, mais nous ne pouvons jamais compter sur elles, car c'est aujourd'hui connu, que ces réactions même sans aucun traitement peuvent être négatives. Le sens clinique doit dans ces cas conduire le praticien plus que les réactions humorales. Pourtant elles ne sont pas à négliger dans les cas où elles sont positives.

Une première série de traitement produit des rémissions remarquables que seuls les malades nous ont avouées. Nous croyons utile de renouveler le traitement après six mois et peut-être plusieurs fois, dès que nous remarquons des améliorations après chaque série.

OBSERVATION I. — Le malade S. Cr..., âgé de trente-sept ans, entre dans mon service le 8 octobre 1926. Ataxie, douleurs fulgurantes dans les membres inférieurs. Chancre syphilitique à l'âge de trente ans, traitement irrégulier. La femme a eu une fausse couche. Les derniers mois, troubles sphinctériens. Examen du liquide céphalo-rachidien négatif? deux lymphocytes par millimètre cube.

Inoculation de malaria le jour même de l'entrée à l'hôpital, incubation de cinq jours, douze accès (double tierce), quinisation. Le 7 novembre quitte l'hôpital et reprend ses occupations. La démarche beaucoup améliorée et les douleurs fulgurantes qui le torturaient journellement les trois derniers mois ne sont plus revenues.

OBSERVATION II. — Le malade V. T..., officier, âgé de trente-trois ans, entre dans mon service le 13 octobre 1926. Crises gastriques de longue durée, dénutrition, asthénie générale, douleurs fulgurantes. Chancre syphilitique à l'âge de vingt-deux ans, traitement incomplet. Il a eu toutes les manifestations secondaires un an après. Au mois de mai 1923, premières crises gastriques. Réaction de Bordet-Wassermann intense positive dans le sang. Recommence le traitement antisyphilitique sans aucun résultat. Au mois de janvier 1924, la ponction lombaire : Bordet-Wassermann intensément positif, 10-12 lymphocytes. La femme, pas d'enfants, pas de fausse couche. Inégalité pupillaire, Argyll-Robertson, abolition des réflexes ostéo-tendineux.

Inoculation de la malaria le 20 octobre 1926. Neuf jours d'incubation, accès de tierce irrégulière, douze accès, quinisation. Pendant les accès les crises gastriques s'exagèrent, la dénutrition est au maximum. Vers le dixième accès apparaissent de légers œdèmes aux membres inférieurs qui disparaissent les jours suivants. Après dix jours les crises gastriques disparaissent ; le malade commence à s'alimenter. Un mois après il a engraissé de 3 kilogrammes, et les crises apparaissent presque tous les dix jours, mais elles sont très faibles, durent une demi-heure, n'empêchent pas l'alimentation.

OBSERVATION III. — Le malade V. J..., âgé de trente-huit ans, entre dans mon service le 25 octobre 1926. Crises gastriques presque diurnes depuis trois mois, beaucoup affaibli, vomissements continuels, épuisement, dénutrition. Lésion cardiaque : aortite spécifique, dilatation du ventricule gauche, abaissement de la pointe, souffle premier temps à la base. Traitement discontinu. A l'âge de vingt-deux ans, iritis spécifique ; un enfant bien portant, la femme pas de fausses couches. Inégalité pupillaire, Argyll-Robertson, crises laryngées et pharyngées, état larmoyant, Romberg positif, abolition des réflexes ostéo-tendineux aux membres inférieurs, difficulté dans la miction. Réaction Bordet-Wasserman positive dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien, 5 à 6 lymphocytes par millimètre cube. Inoculation avec malaria le 15 novembre, incubation de quatorze jours, neuf accès, tierce irrégulière, quinisation. Le 15 janvier 1927, il quitte l'hôpital. Les crises gastriques sont rares et n'empêchent plus l'alimentation. Plus de suffocations ni palpitations.

OBSERVATION IV. — Le malade C. Cr..., âgé de cinquante-cinq ans, entre dans mon service le 5 octobre 1926. Douleurs fulgurantes et troubles de la marche. Syphilis à l'âge de vingt et un ans, traitement mercuriel. La femme a eu une fausse couche au septième mois, et trois enfants sont morts de méningite. Depuis un an il accuse des douleurs dans le dos et dans les membres inférieurs, Ataxie légère, réflexes ostéo-tendineux abolis aux membres inférieurs, analgésie testiculaire, impotence sexuelle, constipation. Myosis sans aucune réaction pupillaire. Bordet-Wassermann négatif dans le liquide céphalo-rachidien, 1 à 2 lymphocytes par millimètre cube. Inoculation de malaria plusieurs fois sans résultat. Dernière inoculation le 17 décembre ; les accès paraissent le lendemain, neuf accès (quatre de quarte et cinq de tierce) ; quininisation. Il quitte l'hôpital le 31 janvier ; à remarquer la disparition complète de l'incoordination à la suite du traitement.

OBSERVATION V. — Le malade A. J..., âgé de trente-trois ans, entre dans mon service le 29 janvier 1926. Incoordination dans la marche et douleurs fulgurantes. Chancre syphilitique à l'âge de seize ans. Au mois de mai 1924, affaiblissement de la jambe gauche, plus tard douleurs dans les deux jambes. Au mois de décembre 1925, traitement sans amélioration aucune. Inégalité pupillaire, Argyll-Robertson, exophtalmie à droite, crises laryngées, dyspnée, tachycardie, réflexes ostéo-tendineux abolis aux membres inférieurs. Bordet-Wassermann négatif dans le liquide céphalo-rachidien. Inoculation de malaria le 2 février 1926, incubation de cinq jours, tierce régulière, neuf accès, quininisation.

Revu le 4 mai 1927 : la démarche est normale, plus de douleurs, persistance avec amélioration notable des douleurs fulgurantes.

OBSERVATION VI. — Le malade J. C..., âgé de cin-

quarante-six ans, entre dans mon service le 8 janvier 1926. Diagnostic : tabes. Syphilis à l'âge de vingt-deux ans, la femme deux fausses couches. En 1916, au mois d'octobre, apparition d'une difficulté dans la démarche et brûlures à l'estomac.

Au cours de la dernière année, les douleurs fulgurantes ont augmenté. Débilité générale, pupilles myotiques sans réaction, réflexes ostéo-tendineux abolis aux membres inférieurs. Ataxie et dysmétrie aux membres inférieurs, analgésie testiculaire, troubles sphinctériens. Inoculation de malaria le 20 janvier 1926, incubation de dix jours, fièvre irrégulière, tierce, neuf accès.

Revu le 30 mars 1927, les douleurs fulgurantes n'ont plus réapparu ni les crises gastriques ; la démarche est redevenue normale. Revu le 29 mai 1927, l'état bon se maintient.

OBSERVATION VII. — Le malade D. Pr..., âgé de quarante-trois ans, entre dans mon service le 14 octobre 1926. Ataxie avancée, tabes, alcoolisme. Depuis deux ans, douleurs fulgurantes. Débilité générale. Inégalité pupillaire sans aucune réaction. Réflexes ostéo-tendineux abolis aux membres inférieurs. Dysmétrie. Romberg positif. Inoculation de malaria le 22 octobre, neuf accès (deux de quarte et sept quotidienne double tierce). Bordet-Wassermann positif dans le liquide céphalo-rachidien, 32 lymphocytes par millimètre cube. Amélioration notable de la marche.

OBSERVATION VIII. — Le malade C. St..., âgé de quarante-huit ans, entre dans mon service le 16 juin 1927. Douleurs fulgurantes, incoordination dans la marche. Syphilis à l'âge de vingt-six ans. Les douleurs fulgurantes ont commencé il y a un an et demi. Tous les signes classiques du tabes avec ataxie. Réaction Bordet-Wassermann positive dans le liquide céphalo-rachidien, 6 lymphocytes par millimètre cube. Inoculation de la malaria (tierce) le 17 août 1927, incubation de six jours, onze accès de tierce régulière, quininisation. Revu le 7 août 1927, la démarche est très bonne, il peut même courir; plus de douleurs fulgurantes. Il a engraissé.

OBSERVATION IX. — Le malade C. N..., âgé de quarante-cinq ans, entre dans mon service le 26 mai 1927. Amaigrissement, incoordination, douleurs fulgurantes. Tabes. Aortite chronique. Réaction Bordet-Wassermann positive dans le liquide céphalo-rachidien, 18 lymphocytes par millimètre cube. Inoculé avec malaria le 30 mai 1927, six jours d'incubation. Sept accès de quarte et son état général étant très mauvais, douleurs fulgurantes atroces et vomissement, on interrompt la fièvre par quininisation.

Revu le 7 août 1927 : la démarche très bonne et très sûre, aucune douleur fulgurante.

A PROPOS DE LA RECHERCHE DU BACILLE DE KOCH DANS LES SELLES DES TUBERCULEUX PULMONAIRES

PAR

le Dr CAUSSIMON

Ancien interne des hôpitaux de Bordeaux.
Médecin-résidant du sanatorium des Hospices (Feuillas).

La recherche du bacille de Koch dans les selles est un procédé qui doit prendre place à côté des moyens habituels d'investigation en vue de l'établissement du diagnostic de la tuberculose pulmonaire. Nous pensons qu'il y a là un élément de diagnostic important, certainement utilisé dans beaucoup de cas, mais sur lequel nous désirons attirer de nouveau l'attention.

C'est Lichtheim (1883) qui paraît être le premier à avoir indiqué la présence du bacille de Koch dans les selles des phtisiques diarrhéiques. D'après l'auteur, leur présence coïnciderait avec des ulcérations intestinales. Nous savons, actuellement, que l'existence de ces ulcérations n'est pas nécessaire pour qu'il y ait des bacilles de Koch dans les selles des phtisiques.

Un peu avant (1882), Craemer avait signalé dans les selles la présence de bacilles acido-résistants difficiles à distinguer du bacille de Koch. Pour la plupart des auteurs qui, vers cette époque, ce sont occupés de cette question (Menche, Hugueny, Kredel, Giacomi, Gaffky), la présence des bacilles de Koch dans les selles serait étroitement liée à l'existence des ulcérations intestinales.

Bodo, en 1891, va, si l'on peut dire, à la source, et examine le contenu intestinal complet de 9 tuberculeux. Les résultats sont les suivants :

Trois cas avec lésions intestinales prononcées : absence de bacilles ;

Trois cas sans ulcérations : bacilles abondants ;

Deux cas avec intestin grêle seul rempli de bacilles ;

Un cas avec le tube digestif entier infecté de bacilles.

Kossel (1895), à propos de la tuberculose du jeune âge, dit avoir décelé des bacilles de Koch dans les selles de l'enfant, même lorsqu'il n'existait aucun symptôme de tuberculose du tube digestif. Et c'est Sawyer, en 1896, qui déclare qu'on devrait rechercher systématiquement le bacille de Koch dans les selles, chaque fois que l'absence de crachats rend le diagnostic difficile.

A partir de ce moment, il ne reste plus qu'à per-

fectionner les techniques, et à apprécier les résultats. Cependant, la plupart des auteurs qui suivent (Biggs, Bertherand, Rosenblatt) soupçonnent toujours la présence de lésions intestinales et n'osent pas dire que la déglutition des crachats suffit à entraîner la présence de bacilles de Koch dans les selles.

En 1900, Strasbürger publie son procédé. Comme les auteurs précédents, il utilise la dilution et la centrifugation. Cependant, il perfectionne les méthodes antérieures par l'emploi abondant de l'alcool à 90° qui permet une centrifugation plus efficace. Cet auteur a obtenu des résultats positifs dans une proportion de 50 p. 100, mais jamais son procédé ne lui a permis de déceler une tuberculose douteuse ou insoupçonnée. La critique capitale faite depuis longtemps à ce procédé, c'est qu'il ne recherche pas les bacilles dans le culot de centrifugation : et c'est là justement qu'on pense qu'ils doivent se trouver en grand nombre.

Anglade et Chocreaux (1902), ont montré qu'on pouvait trouver des bacilles tuberculeux dans les selles, même à l'examen direct. Ils ont pu ainsi confirmer le diagnostic de tuberculose chez des aliénés qui ne savaient plus cracher. A partir de cette époque, les recherches se multiplient : Bellei et Collina (1904) ; P. Courmont et Mandoul (1904) ; Zuber (1905).

Au Congrès international de la tuberculose de 1905, de Nabias a fait connaître sa remarquable technique sur laquelle nous reviendrons. Cruchet et Lepage ont indiqué l'importance de la recherche du bacille de Koch chez l'enfant.

Lepage, en 1906, a consacré un intéressant travail à cette question. Il considère que la recherche des bacilles de Koch dans les selles des jeunes enfants qui ne savent pas cracher et déglutissent leurs crachats, offre une valeur toute particulière.

A partir de cette époque, sauf quelques travaux épars, cette question semble tombée dans l'oubli. En 1922, elle a été reprise par Venot et Moreau qui ont proposé une technique que nous examinerons plus loin. E. Sergent et Durand ont confirmé les recherches de ces deux auteurs. Enfin, en 1925, Gardère et Lacroix ont, à leur tour, indiqué une intéressante technique.

*
* *

Les techniques. — I. Procédé de De Nabias. — « Délayer les matières fécales en assez forte quantité dans un récipient, une capsule par exemple, avec de l'alcool à 40° jusqu'à désagrégation complète. L'alcool peut être plus concentré si les matières sont liquides. Ajouter une légère couche d'éther. Remuer un instant. Laisser reposer. La couche d'éther surnage à ce degré de concentration alcoolique. D'autre part, dans son mouvement ascensionnel pour venir se dissoudre dans l'éther, l'alcool contribue à entraîner vers la surface les particules les plus légères, notamment les microbes. L'éther s'évapore assez rapidement. Un voile se forme en même temps comme à la surface d'une eau stagnante. Ce voile est presque exclusivement constitué par des microbes. Si le bacille existe dans les selles, il se trouve sûrement là. On fait dès lors un frottis avec ce voile, on fixe par la chaleur, et on colore par la méthode classique de Ziehl. »

II. Procédé de Venot et Moreau. — « Recueillir dans un vase stérilisé les matières émises naturellement, et bien mélanger les selles. Prélever 50 grammes environ, que l'on met dans un verre à expérience si elles sont molles, dans un mortier si elles sont dures. Les triturer en ajoutant petit à petit une quantité suffisante de solution aqueuse de chlorure de sodium à 25 p. 100. de façon à avoir une solution semi-liquide.

Passer sur une gaze stérile les matières ainsi traitées pour enlever les débris de cellulose et autres. En verser dans deux tubes à centrifuger en les remplissant jusqu'aux deux tiers de leur hauteur, et bien les équilibrer. Additionner chacun des deux tubes de 2 centimètres cubes environ d'un mélange d'éther sulfurique et de ligroïne à parties égales. Agiter fortement les tubes en les obturant avec une feuille de caoutchouc stérile. Centrifuger dix minutes. On trouve alors, au-dessous de la couche supérieure d'éther, un gâteau brunâtre de 1 à 2 millimètres d'épaisseur, qui contient la presque totalité des bacilles de Koch s'il y en a. »

Prélever une partie de ce gâteau. Faire des frottis. Fixer à la chaleur et colorer au Ziehl.

III. Procédé de Gardère et Lacroix. — Les matières sont triturées et délayées dans une quantité suffisante d'eau distillée, 15 à 20 centimètres cubes, et le liquide est filtré sur gaze pour éliminer les particules grossières. Il est ensuite centrifugé vingt minutes et, par décantation, on rejette le culot en recueillant le liquide qui surnage. Dans un second temps, le liquide est additionné d'un tiers d'extrait de Javel et, après deux ou trois minutes, de la même quantité d'alcool à 60°. On centrifuge à nouveau quinze à vingt minutes. Le culot contient des bacilles.

IV. — Nous avons eu l'idée d'appliquer aux selles le procédé de Ronchèse qui sert à l'homogénéisation des crachats, et décrit par cet auteur en 1924.

On utilise un réactif fluidifiant dont la formule est la suivante :

Eau distillée.........	75	centimètres cubes.
Alcool à 95°.........	25	—
Lessive de soude......	5	—

Les matières étant déposées dans un verre à pied, on ajoute l'alcool sodé en agitant, jusqu'à fluidification. Passer à travers une gaze pour éliminer les impuretés. Répandre de l'acétone à la surface du liquide ainsi obtenu, en évitant le mélange. Faire passer lentement de l'acétone dans le liquide avec une pipette, en vue d'entraîner les bacilles. On voit se former une pellicule à la limite des selles et de l'acétone. Recueillir cette pellicule, l'étaler sur une goutte d'alcool sodé déposée sur la lame. Triturer jusqu'à évaporation d'alcool. Sécher. Fixer à l'acétone et à la flamme. Colorer au Ziehl. Recolorer le fond à l'acide picrique. Ce procédé peut s'employer avec ou sans centrifugation.

Examen des résultats. — Nous avons étudié comparativement la valeur de ces différentes méthodes. Les résultats auxquels nous sommes arrivés montrent que tous ces procédés sont, à peu de chose près, aussi bons les uns que les autres et possèdent la même sensibilité. Cependant, l'ancienne technique de De Nabias vient nettement en tête :

Procédés de :

De Nabias........	22,5 p. 100 de résultats positifs	
Gardère et Lacroix.	21,21	—
Venot et Moreau..	20	—

Étant données les nombreuses causes d'erreur possibles au cours des manipulations, ces différences ne sont pas tellement grandes qu'on puisse faire un choix définitif entre ces trois techniques. Dans les cas difficiles, le mieux, croyons-nous, est de faire appel successivement à ces trois procédés, de façon à réunir sur le même examen le maximum de chances de succès.

Le procédé de Ronchèse, pour les crachats, appliqué aux selles, donne un pourcentage un peu inférieur aux précédents, à savoir : 19,20 p. 100 de résultats positifs. Néanmoins, nous croyons qu'il pourra être utile parfois de l'adjoindre aux précédents.

***

La recherche du bacille de Koch dans les selles est utile surtout dans les cas où les malades, pour diverses raisons, ne savent pas cracher et déglutissent leurs crachats. Cette recherche peut alors apporter un élément de diagnostic du plus haut intérêt.

Venot et Moreau ont relaté cinq observations de malades ne crachant pas, mais ayant des bacilles de Koch dans les selles. Nous avons pu nous-même observer, dans le service de notre maître le professeur Leuret, 3 cas semblables.

OBSERVATION I. — D... Jeanne, dix-neuf ans. Entrée au sanatorium de Feuillas, le 2 juillet 1926. A l'auscultation, on trouve des signes d'infiltration assez étendue du poumon droit. Le poumon gauche paraît bon. La température oscille entre 37 et 38°. La radioscopie et la radiographie concordent nettement avec l'examen clinique. Mais cette malade ne crache pas. Il est absolument impossible de recueillir la moindre parcelle d'expectoration permettant de confirmer le diagnostic clinique. Rien ne permet de penser qu'il s'agisse d'une forme de tuberculose fermée. Il s'agit vraisemblablement d'une malade qui avale ses crachats.

La recherche du bacille de Koch dans les selles a été effectuée à l'aide des procédés de De Nabias, de Venot et Moreau, de Gardère et Lacroix, et de Ronchèse. Ces diverses recherches ont donné des résultats nettement positifs, et c'est la technique de Ronchèse qui a permis d'obtenir, dans ce cas, les préparations les plus riches en bacilles de Koch.

OBSERVATION II. — T... Firmin, trente-sept ans. Entré au sanatorium de Feuillas, le 18 décembre 1922. L'examen clinique du malade révèle l'existence d'un bloc de condensation pleuro-pulmonaire de la base droite. La température peut être considérée comme normale. La radioscopie et la radiographie sont d'accord avec la clinique. Il n'y a guère que la tuberculose qui soit susceptible de donner des signes semblables, mais il manque la confirmation bactériologique, car le malade ne crache pas et il est impossible de pratiquer un examen.

S'agissait-il d'une forme de tuberculose fermée? Non, car le malade déglutissait inconsciemment le peu d'expectoration provenant de ses lésions faiblement exsudatives.

La recherche du bacille de Koch dans les selles a été faite par les divers procédés signalés plus haut. Dans ce cas, seul le procédé de Gardère et Lacroix s'est montré très nettement positif.

OBSERVATION III. — S..., vingt ans. Entrée au sanatorium de Feuillas le 22 août 1924. La malade présente des signes de tuberculose ulcéro-caséeuse du sommet gauche. Il manque la confirmation bactériologique, car la malade ne crache pas. L'examen des selles, par le procédé de De Nabias, a montré une abondance extrême de bacilles de Koch.

Conclusions. — 1° Tout le monde est d'accord pour admettre que la présence de bacilles de Koch dans les selles n'est pas nécessairement en relation avec l'existence d'ulcérations intestinales.

Les bacilles de Koch peuvent se trouver dans l'intestin, soit par suite de déglutition de produits bacillifères, ce qui est le cas le plus fréquent, soit par voie sanguine ou biliaire, ce qui est plus rare.

2° La recherche du bacille de Koch dans les selles doit conserver une place importante à côté de l'examen des crachats, parmi les divers procédés de diagnostic actuellement en usage.

3° Les trois techniques, celles de De Nabias, de Venot et Moreau et de Gardère et Lacroix, sont également recommandables.

4° On peut appliquer aux selles la technique de Ronchèse pour l'homogénéisation des crachats.

5° Dans les cas difficiles, c'est une bonne manière de faire que d'employer successivement trois ou quatre techniques pour le même échantillon.

6° La recherche du bacille de Koch est surtout importante chez le malade qui ne crache pas, et en particulier chez les enfants où on aura avantage à la pratiquer systématiquement.

Bibliographie.

1. LICHTHEIM, Bacilles dans les selles diarrhéiques (*Fortschritt des Med.*, 1883).

2. CRAEMER, *Sitzungsber. der Physiol. zu Erlangen*, 1882.

3. MENCHE, *Mediz. Verein f. Natur und Heilkunde*, 22 janv. 1883.

4. HUGUENY, Thèse de Nancy, 1883.

5. KREDEL, Klinische Erfahrungen über Tuberkelbacillen (*Deutsche med. Zeitung*, 26 avril 1883).

6. DE GIACOMI, Bacilles dans les selles (*Fortschritt des Med.*, 1883).

7. BODO, Signification de la présence du bacille tuberculeux dans les selles de phtisiques (*Gaz. méd. de Turin*, 1891, p. 793).

8. KOSSEL, Tuberculose de la première enfance (*Zeitschr. f. Hyg.*, 6 déc. 1895, p. 59).

9. SAWYER, Recherche des bacilles dans le mucus rectal (*Med. News*, 23 mai, p. 582, et *in Revue de la tuberculose*, 1896).

10. BIGGS, Présence de bacilles dans les fèces d'un tuberculeux (*Soc. path. de New-York*, 14 novembre 1897; in *Revue de la tuberculose*, 1897).

11. BERTHERAND, Thèse de Paris, 1899.

12. ROSENBLATT, Recherche des bacilles tuberculeux dans les selles (*Centralblatt f. innere Med.*, 1899, n° 29).

13. STRASBURGER, Sur la mise en évidence du bacille tuberculeux dans les fèces (*Münch. med. Woch.*, 1900, XLVII, S. 533).

14. ANGLADE et SCOCREAUX, Pouvoir tuberculisant des selles des tuberculeux (*Biologie*, 19 mai 1902).

15. BELLEI et COLLINA, La présence du bacille de Koch dans les matières fécales et les urines des tuberculeux (*Bollett. delle sc. med. di Bologna*, août 1904, et *Gaz. des hôp.*, 24 nov. 1904).

16. P. COURMONT et MANDOUL, Recherche du bacille tuberculeux dans les selles (*Société méd. des hôpitaux de Lyon*, 6 déc. 1904, in *Lyon médical*, 1904, p. 1026).

17. ZUBER, *in* Traité des maladies de l'enfance, 1905.

18. DE NABIAS, *Congrès international de la tuberculose*, 1905.

19. CRUCHET et LEPAGE, *Congrès de la tuberculose*, Paris, 1905, et *Revue mens. des maladies de l'enf.*, décembre 1905.

20. LEPAGE, Thèse Bordeaux, 1906.

21. VENOT et MOREAU, *Soc. ét. scient. de l'Œuvre de la tuberculose*, séance du 11 mars 1922.

22. EMILE SERGENT et H. DURAND, Valeur diagnostique de la recherche du bacille de Koch dans les selles (*Ibid.*).

23. GARDÈRE et LACROIX, Recherche du bacille de Koch dans les fèces au cours de la tuberculose pulmonaire infantile (*Journ. de méd. de Lyon*, n° 123, 20 fév. 1925).

24. RONCHÈSE, *C R. Soc. biol.*, 12 janvier 1924.

25. ED. MOREAU, Guide pratique d'analyses médicales, Vigot frères, Paris, 1925.

ACTUALITÉS MÉDICALES

Un nouveau cas de mégaduodénum.

Le curieux cas suivant nous est rapporté par le Dr URRUTIA (*Archivos españoles del aparato digestivo y de la nutricion*, avril 1927) :

Un homme de quarante-six ans se présenta à la consultation de l'auteur pour des douleurs siégeant dans le côté gauche du ventre, et survenant deux ou trois heures après les repas et ne cessant ni avec l'absorption d'aliments ni avec l'ingestion de poudres alcalines. Ces douleurs survenaient de façon irrégulière, laissant par période le malade dans un état de santé apparemment excellent. Au moment des crises, le malade présente des renvois fétides et des vomissements à caractère réellement bilieux, et très abondants.

On note également une perte de l'appétit, de l'amaigrissement et de la constipation. A l'inspection, on constate des contractions péristaltiques et, à jeun, on extrait environ 200 centimètres cubes de liquide d'odeur légèrement sulfhydrique. Une heure après le repas d'Ewald-Boas, on remarque que le contenu gastrique est très abondant, liquide, avec une acidité totale de 1 p. 1 000, mais sans acide chlorhydrique libre. Après repas opaque, on peut voir que l'estomac se remplit bien, est bien mobile en tous sens et présente des contractions violentes ; en pratiquant une compression dans la région pylorique, on remplit la première portion du duodénum qui est très distendue. Il en est de même pour la seconde portion du duodénum ; la troisième portion est difficile à voir. En tout cas, le duodénum est très mobilisable et n'est pas douloureux à la pression. Au bout de vingt-quatre heures, on constate que presque tout le liquide est dans le duodénum. Par un sondage, on extrait un liquide bilieux mélangé à de la baryte ; de plus, il y a dans ce liquide beaucoup de mucus et de cristaux de cholestérine. L'examen du sang, des urines, la séro-réaction de Wassermann ne donnent aucun renseignement pathologique.

Le diagnostic posé fut celui de rétrécissement de la seconde portion du duodénum, la cause étant inconnue... L'opération fut faite à l'anesthésie locale et donna les renseignements suivants : énorme duodénum à parois infiltrées ; dans sa partie la plus large, le duodénum présente 12 centimètres de diamètre ; par ailleurs, aucun signe de sténose apparente ni à la vue, ni à la palpation. Le duodénum étant incisé et l'index introduit à l'intérieur, on constate, outre la présence de noyaux ingérés l'avant-veille par le malade, un véritable anneau empêchant la pénétration de la pulpe du doigt. Mais cette striction paraissait parfaitement souple et l'opération fut terminée par une duodéno-jéjunostomie antécolique à anse courte. Quinze jours après l'opération, un second examen radioscopique fut pratiqué, qui montra une dilatation sacculaire à droite et un anneau sphinctérien spasmodiquement contracté et s'ouvrant sous la pression du doigt.

Fonctionnellement, le résultat fut très satisfaisant et le malade put être considéré comme guéri.

MÉRIGOT DE TREIGNY.

Le Gérant : J.-B. BAILLIÈRE. 5760-28. — CORBEIL. IMPRIMERIE CRÉTÉ.

REVUE CRITIQUE DE QUELQUES TRAVAUX SUR LE CANCER :

STATISTIQUES PATHOGÉNIE ET ÉTIOLOGIE PROPHYLAXIE

PAR

Cl. REGAUD

Professeur à l'Institut Pasteur.
Directeur du laboratoire de radio-physiologie de l'Institut du Radium.

Depuis une quinzaine d'années, la lutte contre le cancer préoccupe de plus en plus les personnes qui s'intéressent aux problèmes de la santé publique. Les statistiques mettent en évidence un accroissement de la mortalité par les maladies cancéreuses : cela explique amplement une telle préoccupation. Cet accroissement ne paraît pas être (cela sera montré plus loin) la preuve d'une augmentation réelle du danger de mort par le cancer ; mais il témoigne tout au moins du maintien au même taux de cette cause de mortalité ainsi que de l'insuffisance de nos moyens de prophylaxie et de guérison, en comparaison des progrès qui ont été réalisés à propos d'autres maladies. L'intérêt universel que suscitent les questions relatives aux maladies cancéreuses se manifeste de toutes sortes de manières : par la fondation de ligues et de sociétés, ayant pour buts d'étudier les problèmes d'ordre scientifique, et de développer la propagande et l'assistance, — par des congrès spéciaux, — par la création d'organismes pour le dépistage et pour le traitement des cas de cancer, etc. En septembre 1926, une conférence fut réunie à *Lake Mohonk* (Etats de New-York, U. S. A.) par les soins de l'*American Society for the control of cancer*. J'en ai donné dans ce journal une relation sommaire (38). Les rapports présentés à cette conférence, et le compte rendu des discussions auxquelles ils ont donné lieu, ont paru en 1927 (2). Il ne ressort de ce recueil absolument aucune nouveauté scientifique, et je pense qu'on ne devait en attendre aucune. Toutefois, de la masse des documents rassemblés à cette occasion découlent une mise au point de certains problèmes et un réel enseignement.

Je me propose d'extraire de ce recueil et de quelques autres publications récentes la matière de cet article : il est bien évident que, devant l'ampleur du sujet, il ne prétend être complet à aucun point de vue.

I. — Les statistiques en matière de cancérologie.

Pour essayer de résoudre les problèmes : de la distribution des maladies cancéreuses dans les divers pays et dans les diverses races, — de la proportion relative des cas de cancer dans les divers organes, — de l'augmentation ou de la diminution du cancer en général et de ses formes particulières dans les diverses communautés humaines, etc., nous n'avons que la méthode statistique. Ses sources sont pleines d'erreurs ; on peut de prime abord la considérer comme singulièrement incertaine, et ses conclusions doivent être accueillies, par conséquent, avec la plus grande circonspection. Un exposé fort intéressant de cette question, principalement d'après des documents statistiques suisses, a été fait dans *Paris médical* en 1925 par A. RENAUD (41). Ce chapitre en constitue dans une certaine mesure la suite.

1° **Statistiques d'autopsies.** — Il est clair que l'autopsie faite par un pathologiste compétent, si elle pouvait être pratiquée après tous les décès sans exception, dans des communautés humaines assez grandes et pendant une assez longue période d'années, fournirait les solutions sûres et décisives des problèmes relatifs à la fréquence du cancer. Aucune communauté humaine n'ayant manifesté jusqu'à ce point son désir d'être pleinement éclairée sur les causes de la mort, comme dit WELLS (52), nous en sommes réduits à des lueurs vagues.

DE VRIES (15) a donné en détail et par années la statistique des cancers trouvés à l'autopsie dans son service d'anatomie pathologique au *Binnen Gasthuis* d'Amsterdam, de 1909 à 1926. Il a été fait pendant cette période 8 500 autopsies, qui ont fourni 1 249 cas de cancers épithéliaux, soit 14,7 p. 100. DE VRIES attire l'attention sur les causes d'erreur qui entacheraient les déductions qu'on serait tenté de tirer de ce genre de statistiques, si l'on voulait juger par elles de la diminution ou de l'augmentation du cancer dans une population. Notons seulement qu'en Hollande la proportion des autopsies par rapport au nombre des décès en général est inférieure à 5 p. 100, et que cependant, sauf peut-être en Allemagne, en aucun pays cette proportion ne peut être présumée aussi élevée. Les statistiques d'autopsies ne sont, d'autre part, pas comparables d'un hôpital à un autre en raison des différences de recrutement des patients et de la spécialisation des hôpitaux. Comme le dit très justement WELLS (52), les statistiques du cancer les plus sûres, notamment celles qui résultent des autopsies, ne représentent qu'un matériel sélectionné. Cela ne signifie pas qu'aucun renseignement utile ne puisse être tiré des autopsies au sujet du taux du cancer en général ou d'un cancer en particulier. Mais on ne peut utiliser de tels renseignements que pour fournir des hypothèses de travail et contrôler la valeur des états de mortalité (DE VRIES).

Dans la statistique de DE VRIES, sur 1 249 cancers trouvés à l'autopsie, 249 (20 p. 100) n'avaient pas été diagnostiqués. Si donc l'autopsie n'avait pas été faite, on n'aurait connu que 1 000 cancers ; en réalité, il y en a 25 p. 100 en plus. Dans quelle mesure cette erreur par omission est-elle compensée par l'erreur inverse (cancers diagnostiqués, mais non trouvés à l'autopsie) ? Dans 102 cas, on avait diagnostiqué

à tort un cancer. Cette compensation partielle, dit De Vries, réduit à 13,3 p. 100 la majoration que la confirmation *post mortem* oblige à faire subir au taux du cancer, jugé par les états de mortalité. On peut néanmoins affirmer que le cancer est notablement plus fréquent que cela ne ressort de ces états.

Les diagnostics cliniques de cancer non confirmés par l'autopsie (erreurs par excès) tendent à majorer le nombre de certains cancers dont le diagnostic est difficile (exemples : cancers de l'estomac et de l'intestin). Les erreurs de diagnostic par défaut intéressent aussi de préférence les cancers difficiles : cancer du poumon, diagnostiqué exactement 51 fois ur 100; cancer de la prostate, 64 fois sur 100; cancer de l'estomac, 82 fois sur 100. Les omissions tendent à diminuer indûment les cancers de certaines localisations importantes (estomac). En définitive, les erreurs en sens inverse altèrent très inégalement la réalité, selon les localisations.

Ces erreurs sont reconnues *à l'hôpital*, grâce à l'autopsie ; mais il est impossible de se faire une opinion précise sur le degré d'exactitude des bulletins de décès *dans la pratique hors de l'hôpital*.

Dans une statistique parue en 1923, et qui portait sur 3 712 autopsies avec 545 cas de néoplasmes malins, Gideon Wells (50) avait trouvé 367 cancers diagnostiqués *ante mortem*, et 178 cancers non diagnostiqués (32,7 p. 100) ; 33 autopsies avaient réformé le diagnostic de cancer porté pendant la vie. Le pourcentage d'erreur avait été au total de 211 sur 545, soit 36,5 p. 100.

Dans un article récent le même auteur (52) apporte les résultats de son expérience notamment en matière de statistique de cancers. Les 100 dernières autopsies qu'il a pratiquées à Chicago sont relatives à des patients d'un hôpital privé et d'un grand hôpital d'indigents où exercent des cliniciens de qualité. Le diagnostic de tumeur maligne a été posé, soit avant, soit après la mort, dans 27 cas. Dans 11 seulement de ces cas, les diagnostics *ante mortem* et *post mortem* coïncidèrent ; dans 2 cas, le clinicien avait soupçonné le diagnostic exact; dans 2 cas l'existence d'un cancer avait été reconnue, mais son siège n'avait pu être précisé ; dans 7 cas, l'autopsie a révélé un cancer qu'on n'avait pas diagnostiqué *ante mortem* ; enfin dans 5 cas, le clinicien avait diagnostiqué un cancer, que l'anatomo-pathologiste n'a pas trouvé. Cela fait au total environ 50 p. 100 de diagnostics partiellement ou totalement erronés. Invraisemblable, s'il s'agissait (par exemple) de la statistique d'une clinique chirurgicale, où les patients sont toujours sélectionnés par un examen médical avant leur admission, un tel pourcentage d'erreur est, au contraire, chose courante dans un hôpital général recevant des indigents adultes, parce que beaucoup de pauvres gens y entrent peu avant leur mort et par conséquent ne peuvent pas être bien étudiés.

De Vries (15) et Wells (52) citent un certain nombre de travaux de ces dernières années, d'où résultent en divers pays des pourcentages comparables aux leurs dans les erreurs de diagnostic clinique, révélées par l'autopsie, en matière de cancers internes. Lubarsch (1924) notamment, ayant rassemblé les statistiques d'autopsie de toutes les cliniques allemandes pour les années 1920 et 1921, a trouvé que, sur 8 301 cas de cancers reconnus à l'autopsie, le pourcentage des erreurs a été de 32,44 p. 100, dont 17,35 p. 100 concernant des cancers non diagnostiqués *ante mortem*. En rapprochant la statistique générale de mortalité par cancer fondée sur le diagnostic *in vivo* (5,68 p. 100) de la statistique de cancer à l'autopsie (9,2 p. 100); pour la même période, Lubarsch estime qu'il faudrait ajouter environ 50 p. 100 au nombre exprimant la mortalité cancéreuse par diagnostic *in vivo*, pour obtenir le nombre de cancers reconnus à l'autopsie.

Il y a même des statistiques où, pour obtenir le nombre des cancers trouvés à l'autopsie, il faut doubler le nombre des cancers diagnostiqués *ante mortem*. Il en est ainsi dans la statistique d'autopsie de l'hospice Paul-Brousse à Paris, rapportée par Roussy, Leroux et Vermès (44). Dans 1 000 autopsies, on a trouvé 77 cas de cancer ; de ces 77 cas, 38 (la moitié) n'avaient pas été diagnostiqués avant la mort. Notons qu'il s'agit d'un hospice de vieillards, où les patients n'entrent pas *in extremis*, et où les médecins peuvent les étudier longuement.

En définitive, la simple comparaison du pourcentage de cancers trouvés à l'autopsie, avec le pourcentage fourni par l'examen clinique dans des conditions d'observation plutôt favorables, démontre à la fois la difficulté du diagnostic des cancers internes et la grandeur de l'erreur inhérente aux statistiques de mortalité, même en supposant celles-ci fondées sur des déclarations de décès irréprochables.

2° Statistiques fondées sur les déclarations de décès. — On publie des statistiques de ce genre dans tous les pays ; elles forment maintenant une littérature extrêmement abondante. Ces statistiques font apparaître des taux de mortalité extrêmement inégaux selon les pays ; et, dans un même pays, selon ses diverses provinces ou parties. La signification de ces différences continue à susciter des interprétations contradictoires. La valeur de ces statistiques est d'ailleurs extrêmement inégale suivant les pays auxquels elles se rapportent.

Wells (52) n'attribue, d'une manière générale, aucune valeur aux statistiques fondées sur les déclarations de décès. Dans les classes inférieures de la population, le médecin, appelé en général très tardivement, est souvent placé dans l'impossibilité de diagnostiquer un cancer interne, parce que celui-ci est masqué par des symptômes de maladie aiguë ou chronique surajoutée. Même s'il soupçonne le cancer, le médecin ne l'inscrit pas sur le certificat de décès, pour ne pas désobliger la famille. Dire pneumonie, néphrite, cardiopathie répond à toutes les exigences, évite tout trouble et contient une part de vérité.

De Vries (15) est moins sévère. Les statistiques fondées sur les déclarations lui paraissent incorrectes, mais à des degrés très inégaux pour les diverses localisations de cancer. La rubrique « cancer du foie » fournit un bel exemple d'imprécision et d'incertitude. On sait bien que ses indications sont fausses, à cause de la confusion (très souvent inévitable) qu'on y fait entre les cancers primitifs et les métastases hépatiques provenant de néoplasmes dont le siège primaire est ailleurs.

Néanmoins, associées aux statistiques d'autopsies, les statistiques de mortalité fournissent de nombreux enseignements. Il ne faut pas leur demander si le cancer *en général* est en augmentation ou en décroissance. *Ce que nous avons besoin de savoir, c'est ce qui concerne séparément les diverses formes de cancer.* Pour préciser ces renseignements et les étendre il serait d'ailleurs nécessaire que les états de mortalité entrassent davantage dans le détail des diverses formes de cancer.

Les statistiques officielles du Danemark, de la Hollande et de la Suisse sont considérées comme les plus exactes. Ce sont précisément celles qui font ressortir les taux les plus élevés de mortalité par le cancer (de 120 à 140 décès par cancer par an, pour 100 000 habitants).

3° **La mortalité par cancer est-elle en accroissement réel?** — Les statistiques indiquent très généralement un accroissement de la mortalité par le cancer dans les communautés humaines civilisées. Toutes les publications sur ce sujet sont concordantes, et on pourrait en citer beaucoup. Les pays où l'accroissement du cancer a paru dans ces dernières années le plus faible sont les pays où les statistiques officielles de la mortalité cancéreuse montrent que celle-ci se tient déjà à un taux très élevé : tels sont le Danemark, la Hollande, la Suisse (Deelman) (13). Les pays où l'accroissement du cancer a paru le plus fort sont les pays où les statistiques montrent un taux de cancer encore relativement bas : telle est l'Italie.

Rappelant les travaux de Carrière, Du Bois (17) constate que la mortalité par cancer *en Suisse* se maintient sans changement notable autour de 120 décès pour 100 000 habitants de 1901 à 1920.

L'augmentation de la mortalité par cancer est particulièrement frappante si on la compare avec la diminution de la mortalité par tuberculose. Celle-ci est dépassée par la première dans plusieurs pays. *Pour l'Angleterre*, citant la statistique officielle du ministère anglais de l'Hygiène, Handley (21) rapporte que la mortalité par tuberculose pour 100 000 habitants est descendue de 257,4 en 1884 à 103,8 en 1925, tandis que la mortalité par cancer est montée de 56,3 en 1884 à 133,6 en 1925.

Pour le Danemark, Fibiger (19) indique les nombres suivants : en 1924, la part de la tuberculose dans la mortalité générale a été de 8,8 p. 100, celle du cancer de 12,3 p. 100 ; le taux de mortalité pour 100 000 habitants a été de 99,2 pour la tuberculose et de 139,1 pour le cancer.

Bastiannelli (6) montre qu'*en Italie*, comme dans beaucoup d'autres pays, les statistiques font apparaître un accroissement de la mortalité par cancer. D'après Gherardi, on a relevé une proportion de morts par cancer de 42,2 en 1889, et de 67,5 en 1917, pour 100 000 habitants. La courbe des décès par cancer, rapidement et continûment ascendante de 1889 à 1911, n'a subi qu'un accroissement insignifiant de 1911 à 1921. Toutefois, il y eut 28 000 décès par cancer en 1924 contre 23 984 en 1917. On ne peut pas, dit Bastiannelli, conclure des statistiques italiennes existantes à un accroissement réel de la mortalité par cancer. La durée moyenne de la vie s'est beaucoup allongée de 1861 à 1911, au point qu'entre ces deux dates le nombre des personnes vivantes au delà de soixante-cinq ans a augmenté dans la proportion de 100 à 214. Les moyens de diagnostic se sont aussi beaucoup perfectionnés depuis 1889, inégalement selon les provinces. Celles-ci fournissent des taux de mortalité par cancer très inégaux. Par exemple : pour la période 1887-1891, on a relevé en Toscane (province en progrès) de 61 à 70 décès ; au contraire, en Sardaigne (province retardataire), 17 décès par cancer en moyenne pour 100 000 habitants.

D'après De Vries (15) *en Hollande*, pour une population de 7 000 000 d'habitants environ, il a été déclaré, en 1923, 8 105 décès causés par tumeurs malignes (11,42 p. 100). La comparaison de périodes chronologiques successives montre un accroissement évident. Mais cet accroissement est-il réel ou apparent? Les partisans d'un accroissement seulement apparent donnent deux arguments principaux : l'augmentation de la durée de la vie (d'où résulte un plus grand nombre d'individus atteignant l'âge du cancer), l'amélioration de notre connaissance du cancer (d'où résulte un diagnostic plus exact et plus fréquent). De Vries croit que ces deux arguments, tout en étant exacts, ne fournissent pas une explication complète de l'accroissement observé.

En ce qui concerne l'amélioration du diagnostic, son influence sur l'exactitude des états de mortalité ne pourrait être appréciée que par la comparaison des diagnostics cliniques et des diagnostics d'autopsie pendant une assez longue période. De Vries n'a pu trouver qu'un travail de ce genre (Lex, Heidelberg, 1909), d'où il résulte que la proportion d'exactitude du diagnostic serait restée à peu près la même de 1841 à 1908 pour les cancers de différents organes. Il a soin de faire remarquer qu'il ne s'agit ici que du diagnostic de la maladie *peu de temps avant la mort*, le diagnostic *précoce* ayant au contraire fait des progrès certains. De Vries incline donc à penser qu'il se produit un accroissement lent et continu de la mortalité par cancer.

Deelman (13) considère la statistique hollandaise de mortalité comme correctement établie et digne de confiance. La proportion des personnes ayant reçu

des soins médicaux à l'occasion de la maladie qui a causé le décès est plus élevée en Hollande que dans tout autre pays (93 p. 100 habitants en Hollande, 89 p. 100 en Danemark, 70 p. 100 dans les pays de langue allemande, pour l'année 1911 ; en 1923 et 1924, la proportion en question est montée à 97 p. 100 en Hollande, c'est-à-dire que 3 p. 100 seulement des Hollandais meurent sans secours médicaux). Or, dans ce pays, le cancer vient en tête des causes de mort, avec 11,42 p. 100 par rapport à l'ensemble de la mortalité (en 1923), suivi de près par la tuberculose (10,54 p. 100). Tandis que la mortalité par tuberculose décroît, la mortalité par cancer reste stationnaire. En 1890, la mortalité par cancer était plus élevée dans beaucoup de villes que dans les campagnes ; cette inégalité a maintenant disparu et, pour quelques localités rurales, la proportion du cancer est devenue plus grande que dans les villes ; cela paraît imputable à l'amélioration des secours médicaux dans les campagnes.

Les statisticiens purs sont, au contraire, d'avis que l'accroissement du taux de la mortalité cancéreuse est réel. Chacun connaît l'opinion d'HOFFMAN sur ce point. Il vient encore de l'exprimer dans deux travaux récents (26). DUBLIN (16) a analysé les documents concernant 125 000 décès par cancer survenus de 1911 à 1925 parmi les millions d'assurés de la *Metropolotan Life Insurance Cy*, à laquelle il est attaché comme statisticien. Il croit que l'accroissement de la mortalité par cancer ne peut pas être mis sur le compte d'un diagnostic amélioré, ni de changements dans l'âge et la constitution raciale des populations. Il est vrai que le déclin des maladies évitables a déterminé un changement marqué dans la proportion et le nombre des personnes atteignant le milieu de la vie et un âge avancé. Si l'on compare, en effet, les nombres des personnes qui ont atteint l'âge de cinquante ans en 1910 et en 1924, on trouve que le nombre de 1924 a augmenté de plus de 17 p. 100 (pour le sexe masculin) et de plus de 13 p. 100 (pour le sexe féminin). Le nombre total des cas de cancer pourrait donc avoir augmenté, même si le taux du cancer aux divers âges était resté stationnaire. Mais ce fait ne lui paraît pas suffire à expliquer l'augmentation du cancer dans les statistiques.

Comparant la mortalité par cancer et par tuberculose à chaque âge à partir de dix ans, pour les années 1910, 1922 et 1924, DUBLIN trouve ceci : pour le cancer, dans le sexe masculin, la mortalité a augmenté nettement à partir de l'âge de cinquante ans ; son maximum est atteint à l'âge de soixante-cinq ans avec une augmentation de 50 p. 100 en quinze ans ; pour le sexe féminin, l'augmentation du cancer est moindre, elle commence plus tard, elle atteint son maximum vers soixante-dix ans. Pour la tuberculose, au contraire, la mortalité a diminué de 50 p. 100 dans le sexe masculin entre 1910 et 1924, et elle est à son maximum à trente-sept ans.

Les tables de probabilité de mort par cancer dressées par DUBLIN d'après les méthodes des actuaires montrent que : en 1924 un garçon âgé de dix ans a 9 chances sur 100 de mourir par cancer contre 91 chances sur 100 de mourir d'une autre maladie quelconque ; ce rapport des probabilités reste constant jusque vers soixante-cinq ans, âge à partir duquel la probabilité du cancer diminue ; en 1924 une fille âgée de dix ans a 12 chances sur 100 de mourir par cancer, cette probabilité monte à 13 (maximum) vers quarante ans, puis diminue.

Dans les conditions de 1924, et pour le sexe masculin, la probabilité de mourir par cancer à partir de dix ans est dépassée par les probabilités de trois autres causes de mort (maladies chroniques du cœur 20 p. 100, hémorragie cérébrale 10 p. 100, néphrite chronique 10 p. 100, cancer 9 p. 100, tuberculose 6,5 p. 100). Dans le sexe féminin, la probabilité de mourir par cancer à partir de dix ans (12 p. 100) n'est dépassée que par les probabilités des maladies chroniques du cœur (20 p. 100), et vient à égalité avec celle de l'hémorragie cérébrale (12 p. 100).

IMBERT (27) a cherché une réponse à cette question : « l'augmentation du cancer est-elle réelle ou apparente? » en étudiant les statistiques du cancer à l'Hôtel-Dieu de Marseille, de 1870 à 1925. Comme partout ailleurs, la courbe des cancers est rapidement croissante (11 cancers pour 1 000 entrants en 1871-1875, 40 cancers pour 1 000 entrants en 1920-1924). Si l'on cherche quelles sont les localisations de cancer qui ont augmenté le plus, on est amené à diviser les cancers en deux catégories : les *vieux cancers* (anciennement connus : utérus et vagin, sein, langue, face) et les *nouveaux cancers* (ceux que l'on sait mieux reconnaître, et ceux pour lesquels des services spéciaux ont été récemment créés : estomac, rectum, voies urinaires, larynx, nez, oreilles). IMBERT a trouvé que les vieux cancers sont stationnaires ou en décroissance, et que les nouveaux cancers sont en augmentation. Cela vient à l'appui de cette idée que l'augmentation de fréquence des cancers est due, au moins en partie, à ce qu'on sait mieux les reconnaître.

Examinant ensuite, avec les mêmes documents, l'influence de l'augmentation de la durée de la vie humaine, IMBERT classe les cas de cancers d'après l'âge des malades, après les avoir répartis en deux périodes : 1871-1894 et 1895-1925. Il trouve que le cancer est devenu un peu moins fréquent chez les sujets de moins de cinquante ans, et un peu plus fréquent chez les sujets de plus de cinquante ans. Il attribue cette différence à la prolongation de la vie humaine et à l'augmentation du nombre des vieillards qui en est la conséquence. Ce qui l'amène à conclure que l'augmentation du cancer est à la fois apparente et réelle ; que l'augmentation apparente est beaucoup plus importante que l'augmentation réelle, et que celle-ci s'explique par une cause satisfaisante, qui est l'accroissement de durée de la vie.

WELLS (52), dans son travail récent, a fourni une bonne analyse de cette question : *le cancer constitue-t-il une menace croissante?*

Indépendamment des causes d'erreurs, qui entachent les statistiques en altérant les données essentielles sur lesquelles elles sont fondées (notamment les déclarations de décès), il y a deux phénomènes, dit-il à son tour, qui tendent l'un et l'autre à majorer le taux apparent du cancer. L'un de ces phénomènes est l'augmentation de la durée moyenne de la vie humaine, l'autre est le progrès incessant des moyens de diagnostic.

L'augmentation de la durée de la vie humaine est un phénomène général. J. PAGET, cité par CH. MAYO (33), disait que si les gens vivaient assez longtemps ils mouraient de cancer. « En 1850, dit MAYO, la durée de la vie était de quarante ans; en 1875, de quarante-cinq ans; actuellement elle est de cinquante-huit ans : l'accroissement du cancer est l'inévitable résultat des progrès de la médecine en général. » Comme le dit très justement WELLS (52), toute amélioration de la santé publique conduit à une augmentation du taux de mortalité par le cancer. La réduction du nombre des victimes de la tuberculose, de la fièvre typhoïde, de la diphtérie, des maladies des nourrissons, a pour conséquence indirecte l'augmentation du nombre des cancers dans les statistiques. Si l'on trouvait le moyen de prévenir ou de guérir les maladies de l'appareil respiratoire, il y aurait dans les années suivantes un accroissement de la mortalité par cancer. Un taux élevé de mortalité par cancer est donc le témoignage d'une bonne administration de la santé publique : c'est pourquoi le taux du cancer est si élevé en Danemark, en Hollande, en Suisse.

Tout progrès dans le diagnostic, dans le soin et l'observation des malades ajoute au nombre des cancers reconnus. « Les rayons X, dit WELLS, ont beaucoup plus fait pour le diagnostic des cancers que pour leur guérison. » La qualité des diagnostics portés sur les déclarations de décès tend à s'améliorer partout. Les rubriques vagues (sénilité, cause de mort inconnue) diminuent d'importance dans les tableaux statistiques ; SCHERECHEVSKY (1925, cité par WELLS) a mis en évidence, pour les Etats-Unis, l'accroissement qui en est résulté dans les nombres portés en regard de la rubrique *Cancer*. GREEN (cité par WELLS) a trouvé que la mortalité par cancer aux Etats-Unis, de 1910 à 1920, s'est accrue dans la même proportion que le nombre des médecins par 100 000 habitants. En règle générale, si l'on détaille les statistiques par localisations, on trouve que, dans les dernières dizaines d'années, ce sont surtout les nombres relatifs aux cancers internes qui ont augmenté, les nombres relatifs aux cancers externes étant stationnaires (WILCOX, WEINBERG et GASTPAR, RENAUD, cités par WELLS).

WELLS fait encore cette remarque importante : l'accroissement du taux du cancer est du même ordre que l'accroissement des taux des principales maladies chroniques qui frappent les sujets au déclin de la vie. A Chicago, entre 1900 et 1924, l'accroissement a été de 68 p. 100 pour les néphrites, de 71,6 p. 100 pour les maladies du cœur, de 86 p. 100 pour le cancer, de 98 p. 100 pour l'hémorragie cérébrale, de 195 p. 100 pour le diabète. Toutes les maladies de vieillesse semblent en augmentation parce que la vieillesse est devenue plus commune.

Toutefois WELLS dit avoir trop peu de respect pour les statistiques pour admettre que, même interprétées correctement, elles puissent démontrer quelque chose avec certitude. Il pense comme la plupart des cancérologues que, dans ce mot générique de « Cancer », bien des espèces sont incluses, qui peuvent subir chacune pour son compte au cours des temps des changements en sens inverse pour ce qui est de leur taux de fréquence. Mais les statistiques, telles qu'elles sont faites actuellement, sont incapables de nous renseigner sur ces détails spécifiques où se trouve cependant la vérité.

La comparaison de statistiques d'autopsies, établies par de bons observateurs, dans le même milieu et à des époques séparées par des intervalles suffisants, serait susceptible de fournir des indications exactes sur l'augmentation, la diminution ou la stabilité du taux du cancer. MENETRIER (34) a récemment apporté une confrontation de ce genre. A l'hôpital de la Charité, à Paris, BAYLE recueillit, de 1 802 à 1816, 2 556 observations complètes de sujets âgés de plus de quinze ans, autopsiés. Le nombre de cancers trouvés à l'autopsie fut de 14 p. 100. MENETRIER, un siècle plus tard, à l'hôpital Tenon, à Paris, dans la même population, a trouvé à l'autopsie une proportion de cancers qui a varié annuellement de 10 à 12 p. 100. BAYLE trouva 100 cancers gastriques sur 2 556 autopsies, soit 1 sur 25 ; même proportion, dit MENETRIER, que la statistique suisse actuelle, il est vrai non fondée sur l'autopsie. MENETRIER conclut : « Les chiffres qui semblent en si notable augmentation dans les statistiques les plus récentes des pays les plus civilisés tendent simplement à se rapprocher du chiffre de la fréquence réelle de la maladie, tel qu'il peut être obtenu par la seule méthode capable de le donner sans erreur : les statistiques d'autopsie. »

L. MAYER (32) vient de consacrer un article à la question de l'augmentation de la fréquence du cancer. On y trouvera reproduits des documents, les uns personnels, d'autres provenant d'auteurs divers et de pays variés, que je n'ai pu passer en revue ici, mais qui n'ajoutent rien d'essentiel à ceux que j'ai rapportés. MAYER est très frappé par l'augmentation du taux du cancer révélée certainement par les statistiques ; mais en définitive ses conclusions ne diffèrent pas sensiblement de celles d'IMBERT, de MENETRIER, de WELLS.

4° La fréquence du cancer selon les races. Le cancer s'accroît-il avec la civilisation? — On sait que dans une série de publications, depuis une quinzaine d'années, HOFFMAN s'est fait le champion de l'opinion d'après laquelle le cancer serait rare dans les populations primitives, et devien-

drait d'autant plus fréquent dans une communauté humaine qu'elle se raproche davantage du type de civilisation qui caractérise actuellement les plus avancés des peuples de race blanche. Cet auteur attribue l'augmentation du cancer principalement au régime alimentaire.

Les questions soulevées par l'influence de la race et des habitudes sur la fréquence du cancer ont fait l'objet d'innombrables publications.

Une Commission du cancer fut désignée en 1923 au sein du *Comité d'hygiène de la Société des Nations*, pour étudier certains problèmes d'ordre international, et notamment la mortalité par cancer selon les pays et les localisations diverses de la maladie. Au cours des enquêtes qui furent faites à cette occasion, on se rendit compte qu'il existait des différences parfois considérables dans la mortalité entre les divers territoires administratifs qui composent un pays quelconque, par exemple la Suisse, l'Italie, la Hollande. NICEFORO et PITTARD (36) ont rédigé une monographie considérable destinée à élucider l'influence de la race sur l'incidence du cancer dans les peuples d'Europe. Les anthropologistes admettent qu'il existe en Europe centrale et occidentale trois races principales, dénommées *Homo nordicus*, *H. alpinus*, *H. mediterraneus*, auxquelles s'ajoute une race habitant un territoire très confiné, *H. dinaricus*. En confrontant la répartition géographique du cancer avec la répartition anthropologique des trois races principales, il a paru à NICEFORO et PITTARD que le taux du cancer allait, d'une manière générale, en croissant depuis les régions du Midi, habitées surtout par les représentants d'*H. mediterraneus* (taux minimum du cancer), jusqu'aux régions du Nord, habitées surtout par les représentants d'*H. nordicus* (taux maximum). Le rapport sur les travaux de la Commission du cancer de 1923 à 1927, rédigé par G. BUCHANAN (9), s'exprime très modestement sur les résultats de ces recherches : « La Commission, partageant l'avis des auteurs de cette étude, n'estime pas que les résultats obtenus permettent de formuler des conclusions précises... Les professeurs NICEFORO et PITTARD ont signalé qu'il n'y avait guère de pays où la mensuration précise de spécimens bien représentatifs de la population dans les différentes régions accusant des taux très différents de mortalité, fournisse des données utilisables. »

DEELMAN (13) rapporte au sujet de la Hollande des données qui ne sont pas favorables à l'hypothèse d'une influence de la race sur le taux du cancer. Dans ce pays, il existe entre les diverses provinces des taux de mortalité cancéreuse peu différents (dans le rapport de 100 à 111 entre le minimum et le maximum), mais qui tendent à s'uniformiser dans ces dernières années. Si, l'on prend comme caractère anthropologique de comparaison la pigmentation du système pileux et des yeux (les cheveux blonds et les yeux bleus sont des caractères d'*H. nordicus*, les cheveux châtains et les yeux gris plus ou moins foncés sont des caractères d'*H. alpinus*), on constate au contraire que la pigmentation va en augmentant très notablement du nord vers le sud du pays.

En Suède, où la race est très homogène, il y a pourtant de grandes différences dans la répartition géographique de la mortalité par cancer.

DEELMAN ne croit donc pas que l'on trouve actuellement en Europe des éléments pouvant servir à démontrer une relation entre des particularités raciales et la mortalité par cancer. C'est à des facteurs autres que la race qu'il faut, à son avis, rapporter les variations géographiques de la mortalité cancéreuse.

WELLS (52) considère comme une affirmation sans preuve la rareté du cancer dans les pays non civilisés. Dans ces pays, peu d'individus atteignent l'âge des cancers épithéliaux : la durée moyenne de la vie, qui est de cinquante-quatre ans aux États-Unis, n'est que de vingt-six ans aux Indes. Au Bengale, il n'y a que 17,8 p. 100 des habitants qui aient plus de quarante ans, contre 27,5 p. 100 en Angleterre. Dans le total des tumeurs malignes, les sarcomes sont en majorité : on sait que c'est la forme la plus commune du cancer des jeunes sujets. Parmi les cancers épithéliaux, les cancers externes surpassent énormément dans les statistiques les cancers internes (parce que ceux-ci ne sont pas dépistés). ROGERS (1925, cité par WELLS) dit que, si l'on ne tient compte que des individus ayant dépassé quarante ans, le taux global du cancer jugé par l'autopsie est le même à Calcutta qu'à Londres. Le cancer, dit WELLS, maladie universelle n'épargnant aucun des groupes de vertébrés, n'épargne aucune des races humaines. Quand les conditions locales de sa production existent, on le rencontre dans les populations les plus primitives : en sont des exemples, les cancers de la peau de l'abdomen dus au « kangri », les cancers de la muqueuse buccale chez les chiqueurs de betel, les cancers de la vessie dus au ver *Bilharzia*. L'étude du cancer chez les animaux, où les particularités spécifiques et raciales en rapport avec le cancer sont très prononcées, conduit à penser qu'il en est de même pour les races humaines, en fonction notamment de leurs habitudes particulières. Mais les statistiques sont encore trop imparfaites pour le démontrer.

Résumé.

1. *Les* statistiques fondées sur l'autopsie *sont la meilleure source d'information pour juger de la fréquence relative des maladies cancéreuses. Malheureusement elles correspondent à un matériel plus ou moins sélectionné. Elles font apparaître, dans les meilleures conditions d'observation médicale, un pourcentage élevé d'erreurs dans le diagnostic* ante mortem, *en ce qui concerne surtout les cancers internes ; ces erreurs, très variables, se compensent en partie, et se traduisent au total par une omission de* 10 *à* 30 *p.* 100 *et plus dans les tables de mortalité cancéreuse.*

2. *Les* statistiques fondées sur les bulletins de décès *comportent une cause d'erreurs d'importance capitale, consistant dans l'imprécision ou l'inexactitude de la déclaration médicale en ce qui concerne le cancer comme cause directe ou indirecte du décès. Les pays où l'organisation de la statistique de mortalité est la meilleure sont précisément ceux où le taux de mortalité par le cancer est le plus élevé (Danemark, Hollande, Suisse).*

3. *Les statistiques fondées sur les bulletins de décès font apparaître dans la plupart des pays un accroissement parfois considérable du taux de la mortalité par cancer. Pour la plus grande partie*, cet accroissement n'est qu'apparent ; *il signifie seulement que la connaissance que nous avons de la mortalité cancéreuse tend à se rapprocher du taux réel de la maladie.*

Les deux phénomènes principaux qui faussent communément l'interprétation des statistiques de mortalité cancéreuse sont : a) *l'augmentation de la durée moyenne de la vie, grâce à la réduction du taux de mortalité par maladies évitables, notamment par maladies infectieuses, d'où résulte l'accession d'un nombre de plus en plus grand d'individus à l'âge moyen et au déclin de la vie, qui sont précisément les âges du cancer. Ce phénomène détermine une augmentation relative non seulement du cancer, mais de toutes les causes de mortalité propres à la vieillesse* ; b) *le perfectionnement incessant, mais très variable selon les pays, des moyens de diagnostic et du soin des malades, d'où résulte une meilleure connaissance des cas de cancer.*

4. Le cancer est répandu dans tous les peuples et dans toutes les races humaines. *On rencontre partout toutes ses formes. Les inégalités qu'on croit observer par les statistiques dans les taux de la mortalité cancéreuse globale sont extrêmement sujettes à caution, en raison des mêmes causes d'erreurs qui ont été signalées ci-dessus.*

Mais il apparaît comme certain que, si l'on considère les espèces et localisations particulières des cancers, il existe pour chacune d'elles des particularités ethniques rapportables à des différences d'habitudes et à l'existence de causes d'excitation locale du processus cancéreux.

L'existence de prédispositions raciales aux diverses formes de cancer est un phénomène vraisemblable, mais dont les statistiques ne peuvent donner jusqu'à présent aucune idée juste.

II. — Les connaissances relatives à la pathogénie et à l'étiologie du cancer, considérées du point de vue de la prophylaxie.

C'est devenu un lieu commun que de parler de la « grande énigme du cancer », c'est-à-dire de l'obscurité profonde dont sont entourées sa pathogénie et son étiologie. Cet aveu devient plus impressionnant lorsqu'on y ajoute une proclamation de l'impuissance de la médecine à maîtriser ce fléau croissant. Il y a, certes ! une part de vérité dans ces effets oratoires ; mais leur exagération est manifeste. En réalité, la cancérologie a fait de très grands progrès, non seulement dans la connaissance de la structure et de la symptomatologie des néoplasmes, mais encore dans leur traitement, et même dans leur pathogénie et leur étiologie. BARD (5) dit fort justement : « ... Les lois de la pathogénie et du développement du cancer sont beaucoup mieux connues que les descriptions habituelles ne veulent le faire croire. Elles ont même atteint un degré de précision et de certitude que pourraient leur envier nombre d'autres affections que l'on croit mieux connaître, à la seule condition de ne pas être plus exigeant pour le chapitre du cancer que pour les autres... »

5° Doctrines pathogéniques, envisagées du point de vue de la prophylaxie. — Il n'y a pas de faits nouveaux très importants acquis récemment en matière de pathogénie proprement dite du cancer : on se reportera avec profit, notamment aux revues de VINZENT (49) (origine microbienne du cancer) et de JOYEUX (28) (cancers vermineux) ; à l'exposé fait par CARREL (10) de ses propres recherches sur le mécanisme pathogénique du « sarcome inoculable » de la poule et sur la production artificielle de tumeurs analogues : tous travaux parus dans *Paris médical.*

Inoculabilité des cancers. — Une observation très remarquable, publiée en 1926 par LECÈNE et LACASSAGNE (29), a donné, en France, un renouveau d'attention aux hypothèses relatives à la pathogénie infectieuse des cancers humains. Un étudiant en médecine (L. VADON) se blesse profondément dans la paume de la main gauche par l'aiguille d'une seringue venant de ponctionner un épanchement de lymphe, collecté sous la cicatrice opératoire d'une femme amputée quinze jours auparavant pour un *cancer épithélial* du sein. La femme meurt de généralisation quelques mois plus tard. La blessure de l'étudiant, cautérisée au galvanocautère trois quarts d'heure après la piqûre, guérit ; aucune attention n'est plus prêtée à cet accident. Deux ans plus tard, une tuméfaction dure se développe dans la paume de la main du blessé ; des ganglions axillaires apparaissent ; après des diagnostics erronés et des opérations partielles, un examen histologique correct est fait, qui révèle l'existence d'un *sarcome fuso-cellulaire.* Une désarticulation de l'épaule est pratiquée, mais l'étudiant succombe à une métastase pulmonaire. LECÈNE et LACASSAGNE énoncent les diverses hypothèses qui viennent à l'esprit pour relier les deux tumeurs d'espèce différente dont la seconde semble résulter de l'inoculation de la première. On ne possédait jusqu'ici aucun cas probant d'*inoculation cancéreuse vraie* (non pas de greffe !) entre mammifères. Faut-il conclure, comme les auteurs inclinent à le faire par le titre qu'ils ont donné à leur communication, que nous nous trouvons en présence de la première observation de ce genre? Une telle conclusion, contradictoire avec le résultat négatif de nombreuses tentatives expérimentales, paraît très hasardée. Au contraire, les cas de sarcomes qui ont

succédé manifestement à un traumatisme précis ne sont pas très rares. En attendant de nouvelles expériences faciles à faire chez les animaux, n'eût-il pas été plus prudent de dire que très probablement aucune transmission virulente ne s'est faite entre le cancer épithélial de la femme et le sarcome du malheureux étudiant, et que la cause occasionnelle du sarcome a été simplement le traumatisme?

Théories microbiennes. — Les théories microbiennes sur l'origine des cancers n'ont pas eu de rapporteur à la Conférence de Mohonk ; la plupart des savants qui à cette occasion ont exprimé leur opinion sur la pathogénie des tumeurs malignes ont fait, au contraire, ressortir les caractères qui différencient les processus inflammatoires connus des processus cancéreux, et se sont montrés défavorables à l'opinion d'après laquelle un microbe serait la cause de ces derniers. Toutefois ERWIN SMITH (48), qui découvrit le rôle de *Bacillus tumefaciens* dans la production des tumeurs des plantes, émit fort sagement l'opinion qu'il ne faut pas, sur ce point, préjuger de la possibilité de futures découvertes.

F. BLUMENTHAL (7), dont on connaît les publications de ces dernières années sur le rôle des « bacilles du groupe néoplasique » dans la genèse de certains cancers épithéliaux de l'homme et des mammifères, déclara « tenir fermement à l'origine *non parasitaire* de beaucoup de cas de cancers » ; mais il considère toutefois comme probable que les microbes du groupe en question ne sont pas de simples saprophytes vivant dans un milieu spécialement favorable ; ils représentent, croit-il, un facteur étiologique : « leur activité consisterait dans la sécrétion de produits (de l'acide lactique, par exemple) qui favoriseraient la croissance du cancer. »

Théories de la nature non infectieuse des cancers. — LEITCH, MURRAY et ROUSSY ont traité, à Mohonk, certains des problèmes scientifiques relatifs à la nature et aux propriétés générales des cancers.

LEITCH (30) rappelle d'abord les faits d'observation classiques qui ont conduit peu à peu à la connaissance de causes bien définies, se trouvant à l'origine de certains cancers externes faciles à observer : cancer du scrotum chez les ramoneurs, cancer de la peau chez les ouvriers exposés aux souillures par les huiles minérales et le goudron de houille, cancer de la peau chez les indigènes du Kachmir qui se chauffent le ventre avec la chaufferette appelée « kangri », cancers de la bouche chez les indigènes qui chiquent le bétel, cancers de la peau chez les médecins radiologistes, cancers de la peau chez les ouvriers atteints d'arsenicisme chronique, cancers de la vessie chez les ouvriers exposés à l'intoxication par les dérivés de l'aniline. De ces données, LEITCH tire les conclusions suivantes, qui ne sont pas nouvelles mais qu'il ne faut pas se lasser de rappeler :

1. La production du cancer est un processus très lent ; le temps de préparation des cancers se mesure, dans l'espèce humaine, par années ou dizaines d'années.

2. Le cancer est la phase terminale ou extrême d'une réaction. Il n'est pas nécessaire que l'agent causal continue d'agir jusqu'à l'apparition de la tumeur maligne.

3. Ce n'est que chez un très petit nombre des individus également exposés à une action cancérigène qu'il se développe un cancer ou même une manifestation précancéreuse : l'explication de cette différence de susceptibilité individuelle est encore énigmatique.

4. Il n'y a pas de susceptibilité générale ou intrinsèque de l'organisme aux agents cancérigènes. L'expérience clinique a montré qu'après l'ablation complète d'une tumeur maligne le patient peut vivre sans récidive, et qu'il n'est pas plus enclin qu'un autre individu à faire un second cancer indépendant du premier.

5. Les agents cancérigènes agissent par quantités excessivement petites.

6. Des cancers, identiques entre eux à tous les points de vue, peuvent être le résultat de causes diverses.

Toutes ces données tendent à confirmer que les cancers sont avant tout les résultats de facteurs étiologiques locaux, et que leur pathogénie est tout à fait différente de celle des maladies infectieuses connues.

MURRAY (35), se plaçant à un point de vue un peu différent de celui de LEITCH, rappelle d'autres faits anciennement acquis et dont la valeur reste fondamentale.

L'un de ces faits est la *spécificité de tissu* dans les cancers : identité de structure et de propriété des métastases d'un cancer, dans quelque organe qu'elles se fassent ; non transmissibilité du processus cancéreux aux tissus voisins. Cela démontre que le changement essentiel qui caractérise le cancer est intracellulaire. Les carcino-sarcomes et les carcinomes à deux variétés de cellules épithéliales ne sont, dit MURRAY, que des cas particuliers, et s'accordent avec la doctrine de la spécificité de tissu. On se rappelle que BARD a montré et développé dans de nombreux travaux depuis trente ans, l'importance de la spécificité des cellules et des tissus en pathologie, notamment en se plaçant au point de vue de la pathologie générale des néoplasmes. Il vient de revenir sur ce sujet (5) à propos de la culture des tissus.

L'autre fait est la *spécificité de race ou d'espèce animale*. L'impossibilité de transplanter par greffe des cancers d'une espèce animale à une espèce différente reste un fait incontesté ; on n'a réussi à faire vivre quelque temps des greffes d'une espèce à l'autre qu'à la condition de prendre comme porte-greffe l'œuf de poule (MURPHY) ou un animal nouveau-né (GYE). Les spécificités de tissu et de race s'observent même dans le cas des sarcomes inoculables de la poule (ROUS). Ces faits, pour MURRAY, ne sont pas conciliables avec certaines hypothèses récemment émises au sujet de la pathogénie du cancer, notamment avec la théorie de GYE.

ROUSSY (42) passe en revue sommairement :

I) les théories microbiennes récentes (A, cancer causé par un organisme vivant, exactement à la manière des maladies infectieuses ; B, cancer dû à l'action combinée d'un virus filtrable et d'un agent chimique) ; II) les théories cellulaires (A, cancer dû à un principe spécifique, élaboré par la cellule même ; B, cancer causé par une anomalie de la glycolyse cellulaire). Il arrive aux conclusions suivantes :

On tend actuellement à admettre que la cause du cancer est une perturbation intrinsèque de la vie cellulaire. Le *primum movens* de cette perturbation est inconnu ; elle a probablement des causes multiples, comme le montrent les nombreux procédés de cancérisation expérimentale chez les animaux.

Des travaux récents renforcent la preuve que le cancer n'est pas dû à un agent vivant comparable à ceux qui causent les maladies infectieuses. On est ainsi amené à croire que le cancer n'est pas une maladie communicable, et on doit répandre cette opinion parmi les médecins et le public.

Il semble que le cancer soit une maladie de la cellule, peut-être même du noyau cellulaire ; maladie paraissant acquise par l'individu, puisqu'on peut la produire à volonté chez les animaux. Le cancer, dit ROUSSY, ne peut donc pas être regardé comme une maladie héréditaire ; cela n'implique pas que l'hérédité des caractères acquis ne puisse jouer un rôle important dans la transmission du cancer.

On arrive ainsi à concevoir le cancer comme une maladie cellulaire dont les caractères sont à l'opposé de ceux des phénomènes inflammatoires. L'action et la réaction inflammatoires ne persistent qu'en présence de l'agent pathogène. Elles disparaissent avec ce dernier. Le cancer résulte de l'action combinée de causes connues et inconnues, produisant des perturbations de croissance et de fonctions, d'où résulte une fertilité quasi indéfinie. Cette fertilité est la caractéristique essentielle des cellules cancéreuses.

Causes favorisant la métastase. — WOOD (53) examine quelques points particuliers des recherches expérimentales sur le cancer : les uns se rapportent à certaines *causes qui favorisent les métastases*, les autres concernent le mécanisme de l'action des radiations sur les tissus cancéreux. Je ne mentionnerai ici que les premiers. TYZZER (1913, cité par WOOD) montra que le massage modéré d'un carcinome de souris greffé accroît le nombre des nodules métastatiques observés dans les poumons. C'est là une confirmation expérimentale d'un fait soupçonné par les chirurgiens à propos des cancers humains ; les observations se multiplient, de disséminations extraordinaires de cancer dans tout le corps, consécutivement à des massages ou des manipulations diverses ordonnées par des guérisseurs. KNOX vient de répéter sur une large échelle et avec une grande variété de tumeurs (carcinomes et sarcomes) des expériences du même ordre. Il en résulta, comme on le prévoyait, que ce sont les cancers à cellules petites et facilement mobilisables (carcinomes, certains sarcomes), qui métastasent le plus par le massage, tandis que les sarcomes à cellules fusiformes denses ne métastasent pas. Beaucoup d'embolies néoplasiques périssent dans les vaisseaux avant de commencer à se développer (M.-B. SCHMIDT). Dans les cancers humains, le massage peut être spontané (cancers de la langue) ; mais on doit éviter toute manipulation inutile de la part du patient, des médecins qui explorent, du chirurgien qui opère. Cette recommandation dont l'importance pratique est capitale, mais dont, aux consultations de cancéreux, on a chaque jour le regret de constater qu'elle reste absolument ignorée des malades et qu'elle est souvent encore méconnue des médecins, avait été formulée en tête des conclusions adoptées par la Commission du cancer du ministère français de l'Hygiène, à la suite d'un rapport que je lui avais présenté (37) en 1923.

Que résulte-t-il de l'incision expérimentale des tumeurs? Des expériences faites sur 200 rats greffés avec le carcinome de FLEXNER (incision avec prélèvement d'une tranche de tissu, suivie de suture) ont montré, nous rapporte WOOD, que cette sorte de biopsie n'était pas plus souvent suivie de métastase pulmonaire que dans un même nombre de rats témoins (20 p. 100 de métastases).

Cancers vermineux. — Au sujet du *rôle des gros parasites*, BORREL vient de faire connaître de nouveaux faits susceptibles d'éclairer la pathogénie des cancers de la mamelle de la souris. Il a trouvé dans son élevage, en examinant périodiquement les animaux à intervalles rapprochés, plusieurs cas de cancers pour ainsi dire naissants, dans l'intérieur ou bien au voisinage desquels se trouvait une filaire microscopique (*Muspicea Borreli* SAMBON) dont le cycle reproductif n'est pas encore connu. Sans être affirmatif, BORREL tend à interpréter ces faits comme explicables par l'intervention d'un virus inconnu (peut-être ultra-microscopique), véhiculé par le gros parasite jusqu'au contact du tissu cancérisable de l'hôte. Dans les cultures de tissus cancéreux, où les cellules s'étalent en voiles minces contre la paroi de verre, BORREL voit des granulations abondantes, remplissant le protoplasma et distinctes des mitochondries : il soupçonne que ces granulations représentent le virus cancéreux. On sait que pour la plupart des auteurs qui se sont occupés des cancers vermineux expérimentaux, c'est l'irritation biochimique par le gros parasite lui-même qui déterminerait la cancérisation (FIBIGER, épithélioma du rat, développé autour de *Gongylonema neoplasticum* ; BULLOCH et CURTIS, sarcome du foie du rat développé autour du cysticerque de *Tænia crassicollis*).

Je rappelle que, conformément aux données résultant de l'étude des cancers vermineux, mais sans préjuger de la valeur ou de l'inexactitude de la théorie microbienne du cancer, le Congrès du cancer tenu à Strasbourg en juillet 1923 avait adopté, sur la proposition de PIERRE DELBET (14), le vœu sui-

vant : « Le Congrès attire l'attention des pouvoirs publics sur le danger que pourrait présenter, au point de vue du développement des cancers du tube digestif, la souillure par les eaux d'égout et par les fumiers, des produits maraîchers qui sont consommés crus. » Est-il nécessaire de dire que ce vœu est resté et restera pendant longtemps encore lettre morte?

Dans le même ordre d'idées, F. ARLOING et A. JOSSERAND (3) croient avoir provoqué des néoformations diverses chez des souris auxquelles ils avaient fait ingérer des fèces de cancéreux.

6° **Les cancers sont-ils contagieux?** — A la question du rôle des parasites et des microbes dans la genèse des cancers se rattache tout naturellement celle de la contagiosité de ces maladies. A Mohonk, seul H. HARTMANN (23) émit, d'ailleurs avec les réserves qui s'imposent, cette idée que la contagiosité des cancers n'est pas une hypothèse absolument exclue : si les locaux à cancer et la transmission du cancer entre époux sont des faits d'observation rares, c'est peut-être parce que l'attention n'est pas suffisamment attirée sur ce sujet. Cette réflexion ne suscita aucun écho.

La constatation en médecine humaine de cas de cancers qui semblent groupés dans certaines localités, dans certaines maisons d'une même localité, dans certaines familles, éveille invariablement chez les médecins l'idée de deux facteurs de transmission, la contagion et l'hérédité. Les opinions se partagent entre ces deux manières de voir. C'est ce que l'on peut constater à l'occasion d'un travail de CHATON (11) récemment présenté et commenté par HARTMANN (24) à l'Académie de médecine de Paris.

Dans le but d'étudier l'étiologie du cancer, CHATON avait envoyé à tous les médecins de la Franche-Comté un questionnaire leur demandant leur opinion sur l'hérédité et la contagion, et les priant en même temps de lui communiquer les documents qu'ils possédaient. 165 médecins ont répondu. Sur la question de l'hérédité 90 médecins se sont prononcés pour, 47 contre, 18 sont restés dans le doute. Sur la question de la contagion, 68 se sont prononcés pour, 64 contre. Ce référendum est intéressant, en ce qu'il nous montre comment se répartit l'opinion des médecins d'une région, eu égard à l'explication du groupement des cas de cancers ; mais il n'apporte pas la moindre preuve, ni pour, ni contre, au sujet de l'hérédité ou de la contagion.

« Qu'on se rappelle, dit HARTMANN, ce qui s'est passé pour la tuberculose, que l'on a, jusqu'à une époque relativement récente, considérée comme une maladie héréditaire, alors qu'on sait aujourd'hui qu'il s'agit d'une maladie infectieuse. » C'est vrai, dirai-je, mais qu'on ne néglige pas davantage de noter la position inverse des médecins cliniciens et des expérimentateurs dans ces deux questions : quand il s'agissait de la tuberculose, les médecins niaient la contagion, et il fallut les expériences de VILLEMIN pour les détromper. Maintenant qu'il s'agit du cancer, il y a des médecins qui croient encore à la contagion, mais y a-t-il un seul expérimentateur qui en admette la réalité?

Il faut, en effet, donner aux mots qu'on emploie des sens précis. Contagion ne veut pas dire transmissibilité en général, mais transmissibilité par contact direct ou indirect d'un malade avec un individu indemne. Il y a nombre de maladies qui sont transmissibles et qui ne sont absolument pas contagieuses. Un paludéen cohabitant intimement avec sa femme indemne ne lui transmet pas sa maladie, s'il n'y a pas d'anophèle ou de seringue de Pravaz pour inoculer à la femme le virus du mari. Des rats porteurs de l'épithélioma des voies digestives supérieures causé par le spiroptère (*Gongylonema neoplasticum*) de FIBIGER peuvent cohabiter avec un nombre illimité de rats indemnes sans leur communiquer jamais leur maladie ; mais si l'on introduit parmi eux des blattes (*Periplaneta americana* ou *P. orientalis*) qui sont les hôtes intermédiaires, nécessaires au développement des œufs du ver, alors la transmission du cancer se produira. Il y a donc des maladies inoculables qui ne sont pas contagieuses. Les cancers des mammifères sont greffables ; on connaît une maladie canceroïde inoculable (le sarcome des poules, de ROUS) ; on n'a jamais apporté la plus petite preuve d'un cancer contagieux.

En comparaison de la rareté relative des faits, où l'apparition de plusieurs cas de cancer dans le même lieu ou la même famille suggère l'hypothèse d'une transmission, combien incomparablement plus communs sont les cas où la transmission ne s'est point faite malgré une cohabitation prolongée ! (GLEY, 20).

Il est évident qu'une maladie qui frappe 12 à 15 p. 100 au moins de la population adulte présente, en raison même du hasard, des anomalies de répartition. AUG. LUMIÈRE (31) a bien fait ressortir que, sans compter les causes d'erreur, le hasard (dont rend compte le calcul des probabilités) est parfaitement capable d'expliquer les faits de prétendue contagion maritale, ainsi que les groupements tout à fait accidentels de cas dont on se sert pour étayer, par l'observation humaine, les opinions relatives aux maisons à cancer et à l'hérédité.

Il est, certes, permis de ne pas rejeter le rôle encore hypothétique des microbes dans la pathogénie des cancers, et même de se déclarer par anticipation partisan convaincu de la théorie microbienne (BORREL). Mais supposer que les cancers sont à proprement parler contagieux paraît contraire à l'évidence de l'observation de tous les temps.

Le débat qui ressuscite de temps en temps au sujet de la contagiosité ou de la non-contagiosité des cancers n'a pas qu'une valeur de pure doctrine. Il inquiète le public et soulève de redoutables difficultés d'ordre pratique : il aggrave la phobie du cancer en lui donnant un caractère de panique, il peut devenir préjudiciable aux établissements qui s'occupent du traitement des cancers, il est nuisible aux intérêts

des malades eux-mêmes. C'est donc très sagement que la conférence de Mohonk vota *à l'unanimité*, en tête de l'exposé d'opinions devant servir de base à une campagne contre le cancer : « *Les causes du cancer ne sont pas complètement élucidées, mais on doit accepter en pratique qu'il n'y a pas lieu de considérer le cancer comme contagieux...* » Les rédacteurs de cet avis ont ajouté « (comme contagieux) ou infectieux » : ce dernier mot est d'ailleurs trop vague et ne s'imposait pas, parce que l'avenir montrera peut-être qu'il était imprudent de nier l'éventualité de cancers ayant « quelque chose » d'infectieux.

7° **Rôle de l'hérédité dans la pathogénie des cancers.** — A. **Observations faites en pathologie humaine.** — Quelle valeur ont les observations faites en pathologie humaine au sujet de l'hérédité du cancer? Cette question préalable doit, elle aussi, se poser, à propos de la communication de CHATON (11) et du débat auquel elle a donné lieu.

On ne devrait pas perdre de vue, quand il s'agit d'apprécier les facteurs étiologiques, et notamment le facteur héréditaire éventuel, qu'il y a parmi les maladies cancéreuses des espèces et des localisations diverses et nombreuses, les unes communes, d'autres rares, et que les plus communes constituent (comme on l'a vu dans la première partie de cette revue) une des causes les plus importantes de la mortalité générale. Quel que soit le facteur pathogénique réellement efficace, il existe nécessairement de nombreuses coïncidences de décès par cancer parmi les membres des groupements familiaux et sociaux.

Pour éliminer les coïncidences fortuites, et discerner clairement l'influence d'un facteur héréditaire dans l'espèce humaine, il faudrait posséder des arbres généalogiques étendus et complets, — connaître exactement les causes de décès, — pouvoir repérer des souches familiales fertiles en cancer et d'autres indemnes, — être capable de mettre en évidence l'influence des croisements entre de telles souches. Il existe des documents de ce genre, qui sont favorables à l'hypothèse d'un facteur héréditaire (familles à cancer, rapportées par BROCA, LETULLE, WARTHIN, etc.; voir G. WELLS, 51). Ils sont précieux, mais l'observation sur l'homme ne peut satisfaire que rarement et difficilement à ces conditions ; et on doit reconnaître que les faits versés au débat de la part des médecins de la Franche-Comté n'y satisfont pas du tout.

Valeur démonstrative des cancers rares. — Il y a, au contraire, des espèces de cancer dont l'observation, chez l'homme, est susceptible de mettre en évidence facilement le rôle de l'hérédité. Ce sont certains cancers rares. Il a été établi par de nombreuses observations que la maladie cancéreuse connue sous le nom de gliome de la rétine est une maladie familiale. On l'a rencontrée chez plusieurs enfants, quelquefois chez beaucoup d'enfants d'une même famille observée pendant plusieurs générations. Or il s'agit d'une maladie rare, et son apparition est un fait frappant. Le hasard ne suffit pas à expliquer son absence dans l'immense majorité des familles, ni sa fréquence dans quelques-unes. D'autre part, elle atteint les jeunes enfants. On ne voit pas d'objection dans ce cas à l'hypothèse d'un facteur héréditaire, déterminant (du moins dans certains cas) l'apparition du gliome de la rétine ; et, si l'on est hostile de parti pris à la prédisposition héréditaire des cancers, il ne reste qu'à dire que le gliome de la rétine n'est pas un vrai cancer, ou bien qu'il est, comme on le dit du sarcome des poules de ROUS, un « cancer à part ».

Il y a, parmi les faits rapportés par les médecins de la Franche-Comté (*), aussi bien que parmi ceux qui proviennent de nombreuses enquêtes analogues, des exemples de cancers apparaissant dans certaines familles, et à propos desquels l'hérédité paraît, de prime abord, s'exercer (estomac et tube digestif, mamelle, peau, etc.). Mais ces cancers appartiennent à des espèces tellement communes que, pour pouvoir apprécier le rôle de l'hérédité, il faudrait pouvoir éliminer : d'une part les probabilités de coïncidence fortuite, d'autre part, certains facteurs étiologiques connus (j'y reviendrai plus loin), qui agissent sur les collectivités pour augmenter le taux du cancer. Il y a aussi parmi ces faits des cancers moins communs ; mais il se trouve précisément qu'ils ne nous montrent aucune prédisposition héréditaire à des cancers homologues (**), comparable au cas du gliome de la rétine ! Ce qu'on pourrait avec le plus de vraisemblance conclure de ces faits, c'est qu'il existe peut-être une prédisposition générale héréditaire à « faire du cancer », plutôt qu'un facteur héréditaire limité à un organe ou à un tissu.

L'*étendue des arbres généalogiques* nous apporte-t-elle une compensation à ces obscurités? Non : la documentation de CHATON n'intéresse que 2 fois sur 79 observations la troisième génération (***).

AUVRAY (4) a fait connaître, comme suite à la communication de CHATON, trois observations de cancers du même organe ayant apparu chez des

(*) Sur 206 cas de cancer formant la base de la statistique apportée par CHATON, concernant le facteur héréditaire, nous trouvons : 25 cas où la localisation n'est pas indiquée du tout, on n'est pas indiquée avec précision, 48 cancers de l'estomac, 37 cancers du sein, 16 cancers de la peau, 13 cancers de l'intestin en général, 10 cancers du rectum, 8 cancers de l'œsophage, 6 cancers de la langue, 6 cancers du foie ou des voies biliaires, 4 cancers des membres, 3 cancers de la vessie, 3 cancers du larynx, 2 cancers du pharynx, 2 cancers du péritoine, 2 de l'encéphale ; le rein, le pancréas, le testicule, l'ovaire, la prostate, l'amygdale, la plèvre figurent chacun pour 1 cas.

(**) Du point de vue de l'homologie ou de l'hétérologie des espèces et des localisations, parmi les membres d'une famille nous trouvons dans la communication de CHATON 39 fois des cancers hétérologues, c'est-à-dire d'espèces ou de localisations quelconques, 18 fois des cancers homologues (par exemple, 3 cancers de l'estomac, 4 cancers du sein, etc.), 10 fois un mélange de cancers homologues et hétérologues. Dans 12 observations, le défaut de précision ne permet pas de se prononcer.

(***) 27 fois l'observation a porté sur 1 génération (frères ou sœurs) ; 50 fois, l'observation a porté sur 2 générations (parents et enfants) ; 2 fois, sur 3 générations (grands-parents et petits-enfants) ; 5 fois particulièrement sur des collatéraux (cousins).

membres de plusieurs générations, dans la même famille : cancer du gros intestin, chez la mère, le fils et le petit-fils ; cancer de l'ovaire, chez l'arrière-grand'mère, la petite-fille et l'arrière-petite-fille ; une famille dans laquelle le cancer a été observé dans quatre générations, dont trois générations sur le même organe (cancer du corps de l'utérus). Il est clair que de tels faits ont une valeur démonstrative plus grande.

Inégalité d'importance des causes prédisposantes générales et des causes provocatrices locales. — Il y a, parmi les cas de cancer qui constituent le matériel de base des statistiques analogues à celle de CHATON, des espèces extrêmement disparates, au point de vue du rôle plus ou moins vraisemblable d'un facteur héréditaire. D'un côté, nous devons placer les cancers de la mamelle, les sarcomes et certains cancers viscéraux peu fréquents, où le rôle d'une cause pathogène d'origine extérieure n'apparaît pas nettement ; c'est à certains de ces cancers que s'appliquent le mieux les explications pathogéniques qui font intervenir les hétérotopies d'origine embryonnaire (COHNHEIM), et les malformations tissulaires (dysembryoplasie de LETULLE). D'un autre côté se trouvent les cancers des téguments externes (peau et orifices cutanés) et internes (bouche, muqueuses digestives), où le rôle des causes d'origine extérieure prédomine de beaucoup en importance. Entre les deux groupes, les cancers gastro-intestinaux peuvent constituer la transition.

Or il n'est pas logique de mélanger pêle-mêle les cancers de ces diverses catégories, parce que la vraisemblance d'un facteur héréditaire est, dans l'une ou l'autre, extrêmement inégale. On ne doit pas nier *a priori* qu'une prédisposition héréditaire tissulaire ou générale ne puisse jouer un rôle dans l'apparition des cancers des épithéliums de revêtement externes et surtout internes ; mais, eu égard à l'évidence et à l'importance des facteurs locaux et d'ordre strictement individuel, la valeur des facteurs généraux et du facteur hypothétique paraît ici vraiment négligeable.

Les épithéliomas de la peau ne sont pas ou sont très rarement des cancers familiaux ; ce sont des *cancers individuels et personnels*, que déterminent toujours des facteurs locaux et spéciaux, favorisés par des habitudes plus fréquentes dans certaines catégories professionnelles ou sociales bien connues. Les cancers de la bouche sont plus nettement encore des cancers individuels et personnels, déterminés avant tout par des causes locales : dents en mauvais état, infection chronique des gencives, abus du tabac. Tout le monde sait que la syphilis joue un grand rôle dans leur apparition, peut-être comme facteur général, certainement et surtout par la leucoplasie buccale. Supposons éteinte la syphilis, supprimé l'alcoolisme, réduit à des proportions raisonnables l'usage du tabac, instaurée la propreté buccale dans ses divers aspects, mis en honneur dans le peuple l'entretien et la réparation des dents, tout progrès qu'une société civilisée a déjà le savoir, et qu'elle devrait avoir le pouvoir de réaliser : quand ce temps sera venu, les cancers des muqueuses digestives diminueront beaucoup, et les cancers de la bouche seront rarissimes. Que restera-t-il au facteur héréditaire dans la genèse de ces cancers, si tant est qu'il y joue un rôle quelconque?

Non, l'hérédité organique ou tissulaire ne paraît jouer aucun rôle important dans ces cancers, et il n'est nullement probant de les faire figurer dans des statistiques tendant à mettre en évidence le facteur héréditaire. Étant très fréquents, leur incidence dans une famille en compagnie d'autres cancers n'est probablement qu'une coïncidence fortuite.

Les cancers des organes génitaux, pénis, utérus, sont aussi des cancers individuels, que favorise avec une évidence éclatante l'infection chronique (phimosis, métrites). Il n'y a aucune apparence d'un facteur héréditaire organique dans la genèse de ces cancers.

Insuffisance des facteurs de prédisposition générale. — Aussi bien semble-t-il que l'opinion des médecins et celle du public soient orientées vers une *prédisposition héréditaire générale*. Celle-ci, se surajoutant aux causes d'ordre individuel et local, donnant (si j'ose dire) le coup de pouce, favoriserait plus ou moins l'apparition des cancers, quelles que soient leur espèce et leur localisation.

Pour nous éclairer sur cette prédisposition héréditaire générale, il ne manque aux observations de cancers humains que deux conditions : s'étendre à plusieurs générations et mettre en évidence la contrepartie de l'hérédité cancéreuse, c'est-à-dire nous montrer des familles indemnes de cancer, voisinant dans les mêmes conditions d'habitat avec des familles de même race où le cancer est fréquent.

Mais existe-t-il même une prédisposition *générale*, héréditaire ou non, à faire du cancer? Une observation, faite sur l'homme, nous renseignera à ce sujet, dès que nos progrès croissants dans la thérapeutique curative des cancers l'aura rendue possible : c'est la constatation de cancers successifs chez des malades guéris d'un premier cancer et éventuellement des suivants.

Les chirurgiens ont eu déjà le recul du temps nécessaire pour observer ce que sont devenus leurs patients une première fois guéris par une opération. Certes, on ne saurait prétendre que l'exérèse chirurgicale d'un territoire cancéreux est capable de modifier la prédisposition générale de l'organisme à faire du cancer. Or, a-t-on signalé fréquemment, parmi les innombrables malades guéris par la chirurgie, l'apparition nouvelle d'un second néoplasme (en dehors, bien entendu, de la survivance locale ou métastatique du premier)? Très rarement, du moins à ma connaissance, sauf dans certains cas particuliers que voici : dans l'autre sein, après amputation de l'un d'eux pour cancer, et guérison; sur la peau ou bien une muqueuse (lèvres, langue, pharynx, etc.) lorsque des lésions précancéreuses (dyskératoses séniles, plaques leucoplasiques) préparent la cancérisation

par points discontinus, simultanés ou successifs. Ces cancers, de même organe et de même tissu, ne démontrent pas une prédisposition générale, mais une prédisposition locale par l'une des causes auxquelles j'ai fait allusion plus haut.

En ce qui concerne la mamelle, rien n'exclut, et certaines considérations favorisent singulièrement l'hypothèse d'un facteur prédisposant héréditaire.

Les guérisons par les méthodes radiothérapiques fournissent déjà les mêmes résultats négatifs que la chirurgie relativement à la prédisposition héréditaire générale. Pour notre part, à l'Institut du radium de Paris, nous possédons déjà plusieurs centaines d'observations de patients guéris, qui ont eu des néoplasmes malins épithéliaux (peau, col de l'utérus, bouche, pharynx, etc.) ou des sarcomes, guéris depuis trois à huit ans. Contrairement à notre attente première, et à l'exception des cancers développés sur lésions précancéreuses d'origine nettement « individuelle », les cancers successifs ont été extrêmement rares (Regaud, 39). Objectera-t-on que la résorption des tissus cancéreux irradiés modifie peut-être l'organisme dans son ensemble et diminue la prédisposition générale? Cela n'est pas vraisemblable ; s'il est, en effet, une chose évidente en radiothérapie des cancers, c'est que la guérison d'une localisation première n'a aucune influence empêchante sur le développement des métastases.

Ainsi les méthodes de traitement locales, lorsqu'elles guérissent et procurent aux patients une survie longue, ne permettent pas aux prédispositions générales, héréditaire ou autres, de se modifier : preuve — non pas que de telles prédispositions n'existent absolument pas — mais que leur influence est minime en comparaison des causes individuelles et locales. Ces causes locales ont une telle prépondérance que considérer de nos jours le cancer comme une maladie générale paraît un anachronisme, à moins que cela ne soit une singulière anticipation.

La prépondérance des causes locales et d'origine extérieure sur les causes générales est frappante, même dans le cas des cancers de la mamelle, pour lesquels cependant la prédisposition héréditaire est particulièrement séduisante. Voici à ce sujet une expérience récente rapportée par Adair et Bagg (1) qui est très suggestive. D'une souche, où le cancer spontané de la mamelle survient chez moins de 5 p. 100 des animaux et à un âge avancé (entre un et deux ans), des femelles sont prises au hasard et soumises à un régime anormal de reproduction et de lactation : portées fréquentes et rapprochées, sans possibilité d'allaitement. Dans un lot de 15 femelles ainsi traitées, 13 ont fait à un âge peu avancé du cancer de la mamelle (87 p. 100). Même résultat, dans quelques cas où l'on a pratiqué la ligature des canaux galactophores d'un côté, sans empêcher l'allaitement : le cancer est survenu du côté de la ligature. Ces auteurs incriminent comme cause cancérigène la stase du produit de sécrétion dans les canaux glandulaires. L'étude des anamnestiques faite par Adair chez 200 femmes atteintes de cancer du sein est en faveur d'une pathogénie locale, où le défaut de fonctionnement de la glande ou bien des anomalies dans ce fonctionnement joueraient un rôle essentiel.

B. Recherches expérimentales sur l'hérédité du cancer. — En regard des difficultés de l'observation et de l'interprétation correcte des cancers humains, en ce qui concerne les facteurs prédisposants généraux et notamment le facteur héréditaire, il faut mettre en évidence les facilités remarquables que nous offrent les petits animaux de laboratoire, particulièrement la souris avec sa durée d'existence normale très courte, ses portées fréquentes et riches en petits. Avec cette espèce, on peut en quelques années rassembler des observations expérimentales qu'il serait impossible de réaliser chez l'homme, et qui (fussent-elles possibles) exigeraient plusieurs siècles. Ce sont de telles observations qu'a faites, avec une patience et une somme de travail admirables, Maud Slye.

Cet auteur a fait paraître il y a deux ans, dans *Paris médical* (45), un exposé de ses recherches et de ses résultats, qui se trouve toujours d'actualité. Je n'en rappellerai ici que les données les plus essentielles. Par des croisements judicieux et répétés, d'une part entre individus de souche cancéreuse, d'autre part entre individus de souche non cancéreuse, Slye est parvenue à créer des races pures ; dans les unes, la mort survient avec une fréquence extraordinaire, parfois avec une véritable constance, par le cancer d'un organe ou d'un tissu toujours le même ; dans les autres, le cancer ne se montre jamais. Elle a donc mis en évidence un facteur de prédisposition héréditaire, non point d'ordre général, mais affectant un organe ou un tissu déterminé. En pratiquant des croisements entre individus de races pures opposées, Slye a pu étudier la répartition du cancer dans les descendants. Elle est arrivée à cette conclusion que l'hérédité de la prédisposition au cancer est un caractère mendélien récessif et que ce caractère se transmet dans les générations successives, selon la qualité des croisements, conformément aux lois de Mendel.

Maud Slye (46) vient de publier une étude sur l'*hérédité des tumeurs spontanées de la glande thyroïde chez la souris*, qui offre le même intérêt que les observations de gliomes rétiniens familiaux dans l'espèce humaine. Les tumeurs de la glande thyroïde sont extrêmement rares, chez la souris ; tous les cas connus ont été observés au laboratoire Otho S.-A. Sprague pour l'étude du cancer, à Chicago, par Slye ellemême. Sur un total de 61 700 autopsies de souris appartenant à cet élevage, en dix-huit ans, on a trouvé 23 tumeurs thyroïdiennes : 4 goitres colloïdes simples, 2 adénomes, 17 tumeurs malignes. Ces 23 tumeurs thyroïdiennes se sont montrées dans trois lignées de souris, parmi les centaines de lignées représentées dans le total des autopsies. Sur les 17 tu-

meurs thyroïdiennes malignes, 11 sont survenues dans une même lignée de souris valseuses japonaises. La lignée (ou famille) dans laquelle ces 11 cancers thyroïdiens ont apparu comprend 133 descendants en ligne directe, qui se sont succédé en 28 générations. Le cancer thyroïdien a causé 8,2 p. 100 de tous les décès. Aucune tumeur maligne ou bénigne autre que ces 11 cancers thyroïdiens ne s'est montrée dans la famille en question : elle est complètement exempte de tout cancer, hormis du cancer thyroïdien.

Tous les croisements successifs dans cette famille de souris ayant été faits intentionnellement, et les caractères génétiques de tous les procréateurs ayant été analysés du point de vue « cancer », la signification héréditaire du cancer thyroïdien dans cette famille est absolument évidente. La statistique et les arbres généalogiques (reproduits par SLYE) montrent que l'exemption du cancer et le cancer se comportent comme des caractères mendéliens ; le premier est dominant, le second est récessif.

Il a été possible d'exclure de la famille le cancer thyroïdien aussi longtemps qu'on a voulu, en croisant des souris cancer-résistantes avec des souris hybrides. Après six générations ainsi rendues complètement exemptes de cancer thyroïdien, SLYE a réussi à faire reparaître le cancer en croisant des hybrides entre eux.

SLYE montre ensuite qu'aucun facteur autre que l'hérédité ne peut avoir joué un rôle dans l'occurrence de ces cancers thyroïdiens : ni le hasard, ni les conditions d'existence (habitation, habitudes alimentaires), ni des parasites éventuels, etc.

On sait que SLYE ne croit pas que les cancers soient conditionnés exclusivement par l'hérédité : elle admet depuis 1915 qu'à la prédisposition héréditaire, qui porte sur le terrain local, doit s'ajouter une irritation chronique, ou un traumatisme, etc., également local ou tissulaire, portant sur l'organe ou le tissu héréditairement susceptible au cancer. Quel a été, dans ces cancers thyroïdiens de souris, le facteur local déterminant? Question très embarrassante. A défaut d'une autre explication, SLYE invoque l'irritation de la glande thyroïde par la supination constante de la tête et le mouvement vibratoire incessant dont elle est animée chez les souris valseuses japonaises. Toutefois cette explication me paraît bien fragile, car sur les six familles (tout à fait distinctes) de valseuses japonaises que SLYE a cultivées dans son laboratoire depuis dix-huit ans, une seule famille a fourni les cancers thyroïdiens.

Mettre en doute la réalité des faits observés par SLYE n'est pas possible ; et ceux qui, comme moi, ont visité le laboratoire de l'auteur à Chicago, et se sont entretenus avec elle, ne peuvent que rendre hommage à la valeur de son travail. Toutefois la rigueur et la généralité de ses déductions ont paru à quelques-uns excessives, et des points suscitent le doute, non pas dans les faits objectifs, mais dans leur interprétation.

Dans une revue critique toute récente, COCKAYNE (12) ne met pas en doute le rôle important joué dans le cancer par l'hérédité ; il admet pleinement que la susceptibilité héréditaire est, comme le soutient SLYE, étroitement et pour ainsi dire spécifiquement liée à un tissu ou à un organe. Mais il fait remarquer certains défauts de précision dans la distinction entre tumeurs bénignes et cancers, dans les pedigrees de souris rapportés par SLYE ; cela lui paraît appeler des réserves sur la signification de caractère « récessif » au sens mendélien que SLYE attribue au cancer ; cela le conduit même à émettre des doutes sur l'interprétation donnée par SLYE, du facteur héréditaire lié à l'apparition du cancer.

Pour ce qui est des cancers mammaires, certaines expériences de LYNCH tendent à faire considérer le facteur héréditaire de ce cancer comme un caractère dominant et non pas récessif. COCKAYNE croit que la maladie mammaire étudiée par SLYE est une malformation (adénomatose) transmissible héréditairement comme un caractère dominant, susceptible de rester bénigne, mais sur laquelle se développe très fréquemment le cancer. [Cette conception s'apparente étroitement à la *dysembryoplasie mammaire* de LETULLE, facteur congénital des cancers du sein.]

Se fondant sur le fait que TYZZER a trouvé dans certaines familles de souris des tumeurs bénignes du poumon (des cystadénomes), COCKAYNE explique les résultats de SLYE dans ce cancer en admettant que sur une malformation pulmonaire, transmise héréditairement comme un caractère récessif, le cancer se développe dans une petite proportion de cas. Même explication pour le cancer du foie de la souris, qui se développerait aussi sur un adénome héréditaire récessif.

Ce qui serait héréditaire, d'après COCKAYNE, *ce ne serait donc pas le caractère Cancer, mais la malformation sur laquelle le cancer se développe plus ou moins souvent*, sous l'influence des causes extérieures ou de causes intérieures qui n'auraient rien d'héréditaire. L'auteur anglais transfère sa manière de voir aux tumeurs humaines, dont beaucoup, de nature bénigne, apparaissent comme des malformations familiales, héréditairement parlant, les unes dominantes les autres récessives, et dont un bon nombre deviennent le point de départ de cancers. Le type le plus connu de ces tumeurs malignes familiales, le gliome de la rétine, se développerait, d'après COCKAYNE, sur une malformation congénitale, transmise par hérédité comme un « dominant ».

L'importance que nous devons attacher à être fixés sur la valeur et la signification exactes du facteur héréditaire, du point de vue de la prophylaxie sociale des maladies cancéreuses, est telle que des confirmations expérimentales s'imposent (*).

A la Conférence de Mohonk, il n'y eut pas de rap-

(*) Un bienfaiteur, M. Léonard ROSENTHAL, s'est intéressé à la reprise (très longue et très coûteuse !) des recherches expérimentales de SLYE sur l'hérédité des cancers. Ce travail s'accomplit sous ma direction, dans un laboratoire de la Fondation Curie.

port spécial concernant l'hérédité des cancers, mais il en fut maintes fois question. La croyance au rôle de l'hérédité, dit Ewing (18), ne doit pas conduire à considérer comme un phénomène fatal l'éclosion spontanée du cancer. On peut accepter comme exacts les résultats expérimentaux de Slye ; mais il faut se garder de confondre la prédisposition héréditaire avec la maladie elle-même. Les facteurs occasionnels extrinsèques sans l'action desquels la maladie n'apparaît pas, peuvent être éliminés avec succès. Ce que nous savons de l'hérédité du cancer ne légitime pas l'interdiction du mariage entre personnes appartenant à des familles prédisposées. Mais aux membres des familles dans lesquelles une forte tendance au cancer se manifeste, il est sage de conseiller une surveillance particulière et de recommander d'éviter les facteurs d'excitation qui déterminent le cancer.

Personne, que je sache, ne considère le cancer comme une maladie « directement héréditaire » ; un individu, évidemment, n'hérite pas d'un cancer comme un hérédo-syphilitique des spirochètes maternels ; tous les savants qui admettent la réalité d'un facteur héréditaire entendent bien que ce facteur est une prédisposition de terrain. En spécifiant qu'il n'admet qu'une hérédité de résistance ou de susceptibilité, Roussy (43) ne fait donc que se rallier à la manière de voir de tout le monde. Mais son adhésion sous cette forme met en évidence le malentendu contre lequel Slye a protesté à maintes occasions. L'hérédité, ne cesse-t-elle de dire (47), n'est qu'un facteur ; et ce facteur est insuffisant si un autre facteur d'excitation extérieur et local ne vient pas déterminer l'apparition de la maladie. Non seulement, ajoute-t-elle, ces idées n'augmentent pas la désespérance que provoque le problème pratique du cancer, mais elles ouvrent la possibilité d'accroître le nombre des individus exempts.

C'est donc à l'unanimité que la Conférence de Mohonk a pu adopter cette conclusion : « *Le cancer lui-même n'est pas héréditaire, quoiqu'une certaine prédisposition au cancer paraisse transmissible par hérédité.* Cela ne signifie pas que, parce que l'un des parents, ou les deux parents d'une personne ont eu un cancer, le cancer apparaîtra nécessairement chez cette personne ou d'autres membres de la même génération ou des générations suivantes ».

8° Rôle des facteurs étiologiques spéciaux aux diverses espèces de cancers, et conséquences prophylactiques de leur connaissance. — Des notions que nous possédons sur la pathogénie des cancers, aucune mesure prophylactique immédiatement pratique ne dérive, pour le moment. Mais, de notre connaissance de plus en plus précise et détaillée des facteurs étiologiques, nous sommes en état de déduire dès à présent une prophylaxie certaine et efficace. Ewing (18) s'est attaché à en exposer les principaux traits.

Il est vrai, malheureusement, qu'un certain nombre de tumeurs malignes, dont l'éclosion n'est précédée d'aucune préparation locale appréciable et qu'aucune cause connue ne signale à notre vigilance préalablement à leur apparition, échappent par ce fait même à toute précaution ayant pour but de les prévenir. Il en est ainsi des cancers qui se développent sans contact avec les surfaces de revêtement externes et internes du corps ; tels sont les néoplasmes du système nerveux, des glandes salivaires, des surrénales, du rein, etc., — les cancers développés d'après la théorie de Cohnheim sur des débris épithéliaux embryonnaires, — la plupart des sarcomes. Hormis le traumatisme, qui joue un rôle d'ailleurs obscur et inconstant dans l'apparition de certains sarcomes, et qu'il est superflu de recommander d'éviter, nous ne savons rien des causes locales qui déterminent les cancers de ce groupe. Mais ces cancers ne forment qu'une minorité.

De quelque point de vue qu'on les considère, et notamment du point de vue de leur étiologie, *les tumeurs malignes ne forment pas une entité pathologique unique.* Il n'est pas de savant familiarisé avec l'étude des néoplasmes malins, qui n'ait eu l'occasion de protester contre la généralisation abusive et fréquente qui consiste à attribuer au « Cancer » en général des propriétés qui n'appartiennent qu'à certains cancers en particulier. Le Cancer est un groupe de maladies, très diverses à beaucoup d'égards, que l'on réunit avec raison sous une définition pathologique générale, comme on fait pour l'ensemble des maladies infectieuses. Dans le vaste groupe des cancers, la prophylaxie dérive avec précision de la connaissance de l'étiologie générale, et de l'étiologie particulière de chacune de leurs formes.

Supprimer les tumeurs bénignes surtout quand leur siège les expose à des irritations renouvelées, — guérir les inflammations chroniques, de quelque nature qu'elles soient ou quelque siège qu'elles aient, — éviter les irritations locales prolongées, d'ordre mécanique, physique, chimique, biologique, etc., — supprimer les corps étrangers, les parasites de tous genres et de toutes localisations, — éviter certaines maladies générales (syphilis), certaines intoxications (arsenic), les perturbations fonctionnelles chroniques (tube digestif) : voilà certaines mesures qui mériteraient une étude et des prescriptions détaillées à propos de chacun des organes qu'elles intéressent plus particulièrement. Il est hors de doute qu'il existe pour chaque organe en particulier une hygiène anticancéreuse, déjà précise et qui serait efficace.

Les formes majeures du cancer humain, dit Ewing, sont le résultat d'habitudes mauvaises, qu'il faudrait commencer par réformer pour qu'apparaissent des résultats tangibles de la prophylaxie. C'est sur le traitement des maladies et des lésions précancéreuses que doit porter l'effort éducatif encore très imparfait des médecins de toutes spécialités. Se plaçant à ce point de vue, Ewing passe en revue les principaux groupes de cancer, par localisation.

Les *cancers du groupe buccal* sont dus aux mauvaises dents, au tabac et à la syphilis, ces facteurs étant rangés par ordre d'importance décroissante. Il est important et urgent de faire sur ce point l'éducation du public et des dentistes. Plusieurs cancérologues, notamment en Amérique, parmi ceux qui ont observé beaucoup de cancers des voies alimentaires supérieures, ont été frappés par la coexistence extrêmement fréquente de l'alvéolo-gingivite chronique.

HEYNINX (25) a récemment attiré l'attention sur ce fait.

L'abus du tabac est aussi en grande partie responsable des *cancers du pharynx et du larynx* et probablement des *cancers de l'œsophage*. EWING pense que cette habitude est le principal facteur responsable de la leucoplasie buccale, et que ce facteur est particulièrement efficace quand il est allié au mauvais état des dents et à l'infection. Le rôle de la syphilis est important, mais moins que les autres facteurs locaux.

Le cancer des *organes génitaux externes* se relie directement à leur malpropreté. La circoncision réduirait beaucoup ces cancers dans le sexe masculin. EWING pense aussi qu'elle diminuerait aussi probablement, indirectement, le nombre des cancers de l'utérus. Le cancer de l'utérus est, en effet, nettement moins fréquent chez les juives que dans quelques autres races.

Dans les *cancers de la peau en général*, les facteurs d'irritation locale ont une large part, bien connue. EWING attribue une importance particulière à la dermatite séborrhéique.

Le principal facteur des *cancers cervico-utérins* consiste dans les lacérations et les infections légères, *post partum*, négligées, et dans l'endocervicite chronique qui en est la conséquence. Ce cancer ne donnant aucun symptôme apparent spécifique, la prophylaxie ne peut résulter que de la guérison des lésions *post partum* et dans l'examen périodique : mesures d'institution difficile, et pour lesquelles la propagande auprès des médecins spécialistes et des femmes elles-mêmes est notre seule ressource.

Pour EWING, les conditions étiologiques évidentes du cancer de la bouche se rencontrent fréquemment aussi dans les cancers de l'œsophage et de l'estomac. L'étiologie du *cancer de l'estomac*, le plus commun de tous les cancers, reste néanmoins obscure. En opérant radicalement tous les ulcères de cet organe, on n'éviterait que 5 à 10 p. 100 des cancers gastriques. On manque peut-être de base scientifique si l'on affirme que les mauvaises habitudes alimentaires sont responsables des cancers de l'estomac, mais il y a pourtant de fortes présomptions en faveur de cette opinion.

L'étiologie des *cancers du rectum* est mal connue, mais la constipation paraît être un appoint décisif à divers facteurs prédisposants locaux.

Le *cancer du sein*, dit EWING, ne survient jamais, en pratique, dans une glande mammaire normale, mais toujours dans une glande altérée par involution anormale ou inflammation préalable. EWING attache une grande importance aux recherches expérimentales de BAGG, chez la souris, et aux investigations concordantes d'ADAIR sur l'étiologie des cancers du sein chez la femme, les unes et les autres démontrant le rôle primordial de la mastite chronique, elle-même provoquée par la rétention du produit de sécrétion. Il existe une hygiène de la glande mammaire (corriger les malformations du mamelon, éviter le sevrage brusque, supprimer les causes de stagnation de la sécrétion et traiter les inflammations chroniques) qui fera diminuer le nombre des cancers.

Il n'y a pas de régime alimentaire connu comme préventif du cancer en général.

EWING n'entretient guère d'illusions sur la difficulté de faire exécuter par le public des mesures de prophylaxie anticancéreuse, consistant en somme, autant qu'on les connaît, dans l'hygiène minutieuse de chaque organe. « Lorsque, dit-il, les moyens de prévention du cancer seront largement connus, le cancer pourra devenir l'éliminateur des imprévoyants, des imbéciles et des inaptes. »

« ... Qu'il sera difficile de faire accepter des règles d'hygiène personnelle, qui vont à l'encontre d'habitudes de toutes sortes, constituant pour la plupart des humains une seconde nature ! Tous les obstacles sont accumulés sur la route de la prophylaxie des cancers. S'il n'existait pour chaque espèce de cancer qu'un seul facteur étiologique important, on accepterait bien de l'éliminer, parce que cela serait relativement simple, et parce que le rapport de la cause à l'effet serait assez évident pour entraîner le « ferme propos ». Mais il n'en est pas ainsi. Il est rare qu'un cancer soit déterminé par un unique facteur étiologique.

« ... La complexité et l'association des facteurs étiologiques masquent l'action particulière de chacun d'eux, et mettent dans l'ombre l'utilité de la prophylaxie. Si du moins les cancers succédaient avec évidence et rapidement à l'action des facteurs étiologiques, nul n'hésiterait à se prémunir en supprimant ces facteurs ! Mais, tout au contraire, un temps très long et indéterminé s'écoule avant l'apparition du cancer ; de telle sorte que, pour l'immense majorité des gens, toute notion de la relation entre les causes et l'effet disparaît, et cela, même pour des médecins très avertis !

« Certes ! nos connaissances suffiraient d'ores et déjà à faire diminuer de notable façon la morbidité par maladies cancéreuses, comme elles suffiraient à faire disparaître la tuberculose, la syphilis et l'alcoolisme. Aussi bien, n'est-ce pas tant la science qui manque à l'homme, que la sagesse et la discipline grâce à quoi il tirerait de la science bon parti ! » (REGAUD, 40.)

Résumé.

Voici les principales idées générales qui paraissent

devoir diriger actuellement la prophylaxie des maladies cancéreuses.

1. *Il n'existe aucun indice permettant de penser que les cancers soient* contagieux. *Il n'y a que des inconvénients à répandre dans le public l'idée fausse de la contagiosité des cancers.*

On ne connaît en fait de cancer inoculable *que le sarcome de Rous, cultivé chez la poule domestique.*

Des parasites (vers), transmissibles d'un individu à un autre de la même espèce par l'intermédiaire d'un hôte interposé, *véhiculent peut-être un virus cancérigène : c'est une simple hypothèse.*

2. « Cancer » est un nom générique, *sous lequel on groupe des maladies que relient certains caractères communs. Le principal de ces caractères est le pouvoir de multiplication illimité en même temps que l'immuabilité possédés par la souche cellulaire d'un tissu cancéreux.*

Le groupe du « Cancer » rassemble beaucoup de maladies distinctes par leur histologie pathologique et leur histogenèse, par leur évolution clinique, par leur étiologie et probablement même par leur pathogénie. Ce groupe se tient par tous les caractères connus à l'opposé du groupe des maladies infectieuses.

3. *Les connaissances actuelles sur la* nature *et la* pathogénie *des cancers ne fournissent encore aucune donnée pouvant servir de point de départ à une prophylaxie.*

Au contraire, nos connaissances sur les causes prédisposantes générales *et sur les* causes prédisposantes et déterminantes locales *sont déjà fertiles en applications prophylactiques efficaces. De ce point de vue, les cancers doivent être envisagés séparément, par espèces pathologiques et par localisations.*

4. *Il n'est plus possible de nier l'existence d'un* facteur héréditaire prédisposant au cancer.

Il n'y a pas de probabilité sérieuse en faveur d'une prédisposition héréditaire générale, c'est-à-dire se manifestant dans une famille par l'apparition de cancers d'espèce et de localisation quelconques.

Au contraire, la prédisposition héréditaire au cancer est liée séparément à des organes ou à des tissus, c'est-à-dire qu'elle favorise la production de cancers homologues.

L'observation sur l'homme ne peut pas facilement démontrer la prédisposition héréditaire cancéreuse. La plupart des documents apportés sont sans valeur. Les cancers à la fois familiaux, homologues et rares (gliome de la rétine), les arbres généalogiques étendus et riches en cancers homologues, sont au contraire probants.

Le substratum du caractère héréditaire, son comportement avec les lois mendéliennes, etc., sont des points encore incertains et discutés.

5. *Le facteur héréditaire est insuffisant à lui seul pour déterminer le cancer. Un* facteur d'excitation locale *paraît indispensable.*

Il est donc possible d'exclure le cancer dans une famille prédisposée en évitant les facteurs d'excitation locaux.

Dans beaucoup de cancers parmi les plus communs, l'importance de la prédisposition générale, héréditaire ou autre paraît minime, eu égard à l'importance des facteurs d'excitation locale. La rareté des cancers successifs et d'espèces différentes, chez les patients guéris depuis longtemps d'un premier cancer, en est une preuve.

6. *La* prophylaxie des cancers, *dans l'état actuel de nos connaissances, résulte de la possibilité d'exclure les facteurs d'excitation locale. C'est en majeure partie une question d'hygiène d'organes ; cette hygiène est individuelle.*

La lenteur de préparation des cancers, la complexité de leur étiologie, l'absence fréquente de liens évidents entre la cause et l'effet et l'inconstance de celui-ci rendent difficile une éducation prophylactique contre le cancer.

Index bibliographique.

1. Adair (F.-E.) et Bagg (H.-J.), Breast stasis as the cause of the mammary Cancer (*Internat. Clinics*, 4, 1925, p. 19-26).

2. American Society for the control of cancer, Cancer Control. Report of an international symposium, held at Lake Mohonk, New-York, U. S. A., sept. 20-24, 1926 (*Surg. Gynec. and Obst.*, vol 44, n° 5 A, mai 1927, The surgical publishing Comp., Chicago).

3. Arloing (F.) et Josserand (A.), Essais expérimentaux sur le rôle possible du parasitisme de transit dans l'étiologie des cancers du tube digestif (*Bull. Acad. méd.* [Paris], t. 97, 1927, p. 791-795).

4. Auvray, A propos de l'hérédité du cancer (*Bull. Acad. méd.* [Paris], 29 mars et 5 avril 1927, p. 420 et 441).

5. Bard (L.), La spécificité cellulaire et les cultures des tissus séparés de l'organisme (*Ann. de méd.*, t. 22, n° 1, juin 1927, p. 5-18).

6. Bastiannelli (R.), The movement in Italy for the Control of Cancer (*Conf. de Mohonk*, 1927, p. 87-92).

7. Blumenthal (F.), Discussions à la *Conf. de Mohonk*, 1927, p. 183-192).

8. Borrel (A.), Étiologie vermineuse de certains cancers (*Bull. Assoc. franç. p. l'étude du Cancer*, t. 16, n° 2, 1927, p. 126 et 131).

9. Buchanan (G.), Rapport sur les travaux de la Commission du Cancer de 1923 à 1927 (*Soc. des Nations, C. H.*, 631, Genève, 1927, 14 p.).

10. Carrel (A.), Étude expérimentale des sarcomes à cellules fusiformes de la poule (*Paris médical*, 20 mars 1926, p. 274-284).

11. Chaton, Contribution à l'étude étiologique du Cancer (Rapport de M. Hartmann) (*Bull. Acad. méd.* [Paris], t. 97, 15 mars 1927, p. 344-353).

12. Cockayne (E.-A.), Heredity in relation to Cancer (Critical Review) (*The Cancer Review*, vol. 2, n° 18, oct. 1927, p. 337-347).

13. Deelman (H.-J.), The mortality from Cancer among people of different races (*Conf. de Mohonk*, 1927, p. 247-272).

14. Delbet (Pierre), *Congrès du Cancer à Strasbourg*, juillet 1923, vol. 2, p. 269).

15. De Vries (W.-M.), The prevalence of cancer as revealed by mortality returns and at autopsy (*Conf. de Mohonk*, 1927, p. 217-246).

16. Dublin (L.-I.), The chance of death from Cancer (*Conf. de Mohonk*, 1927, p. 274-280).

17. Du Bois (Ch.), The campaign against Cancer in Switzerland (*Conf. de Mohonk*, 1927, p. 60-65).

18. Ewing (J.), The prevention of Cancer (*Conf. de Mohonk*, 1927, p. 165-174).

19. Fibiger (J.), Cancer in Denmark (*Conf. de Mohonk*, 1927, p. 77-85).

20. GLEY, Discussion à propos d'une communication de M. CHATON présentée par M. HARTMANN (*Bull. Acad. de méd.* [Paris], 15 mars 1927, p. 355).
21. HANDLEY (W. Sampson), Cancer Education in England (*Conf. de Mohonk*, 1927, p. 22-30).
22. HANRIOT, Sur la statistique des cancers familiaux (*Bull. Acad. méd.* [Paris], 29 mars 1927, p. 389).
23. HARTMANN (H.), Discussion à la *Conf. de Mohonk*, 1927, p. 181.
24. HARTMANN (H.). Voy. CHATON.
25. HEYNINX (A.), Un premier résultat de mes recherches expérimentales sur l'étiologie gingivo-dentaire du cancer (*Le Scalpel*, 9 juillet 1927).
26. HOFFMAN (Fr.-L.), *Cancer in native races*. Prudential Press ; The Prud. Insurance comp. of America, Newark (New-Jersey), U. S. A., 1926 ; et *Cancer in Mexico. Ibid.*
27. IMBERT, L'augmentation de fréquence du Cancer est-elle réelle ou apparente? (*Bull. Assoc. franç. ét. Cancer*, t. 15, 1926, p. 141-148).
28. JOYEUX (Ch.), Helminthes et Cancer (*Paris médical*, 21 fév. 1925, p. 171-177).
29. LECÈNE (P.) et LACASSAGNE (A.), Une observation d'inoculation accidentelle d'une tumeur maligne chez l'homme (*Ann. d'anatomie pathologique médico-chirurgicale*, t. 3, 2, 1926, p. 97-112).
30. LEITCH (A.), The practical value of researches into the causes of cancer (*Conf. de Mohonk*, 1927, p. 208-216).
31. LUMIÈRE (A.), La contagion, l'hérédité et le hasard dans le Cancer (*Bull. Acad. méd.* [Paris], 19 juillet 1927, p. 89-100).
32. MAYER (L.), Augmentation mondiale de la fréquence du cancer (*Bruxelles médical*, 29 janv. 1928, p. 445-456).
33. MAYO (Ch.-H.), Discussion à la *Conf. de Mohonk*, 1927, p. 106.
34. MENETRIER (P.), La fréquence réelle du cancer à Paris, il y a cent ans, était la même qu'aujourd'hui (*Bull. Acad. méd.* [Paris], vol. 95, n° 8, p. 177-182).
35. MURRAY (J.-A.), The tissue and racial specificities of Cancer (*Conf. de Mohonk*, 1927, p. 185-200).
36. NICEFORO (Alfr.) et PITTARD (Eug.), Considérations sur les rapports présumés entre le Cancer et la race, d'après l'étude des statistiques anthropologiques et médicales de quelques pays d'Europe (*Comité d'hygiène de la Société des Nations*, n° 492, 1926, Genève, 333 pages).
37. REGAUD (Cl.), Quelques préceptes généraux déduits de l'état actuel de la thérapeutique anticancéreuse (Conclusions d'un rapport présenté à la Commission du cancer du ministère de l'Hygiène, 19 janv. 1923) (*Paris médical*, 17 fév. 1923, p. IX-XII).
38. REGAUD (Cl.), La Conférence internationale relative à la lutte contre le Cancer, tenue à Lake Mohonk (New-York, Etats-Unis) du 20 au 24 septembre 1926 (*Paris médical*, 26 déc. 1926).
39. REGAUD (Cl.), Discussion sur le rapport de J. EWING (*Conf. de Mohonk*, 1927, p. 177).
40. REGAUD (Cl.), Quels moyens avons-nous d'éviter la mort par le Cancer? (conférences) (*Le Musée social*, 35e année, nos 1, 2, 1928, p. 5-71).
41. RENAUD (A.), Documents et réflexions sur la démographie et la statistique du cancer (*Paris médical*, 21 février 1925).
42. ROUSSY (G.), How we should regard the new theories of the origin of Cancer (*Conf. de Mohonk*, 1927, p. 185-192).
43. ROUSSY (G.), Discussion à la *Conf. de Mohonk*, 1927, p. 194.
44. ROUSSY (G.), LEROUX (R.) et VERMES (E.), Nouveaux documents statistiques de cancer chez le vieillard (*Bull. Assoc. franç. cancer*, t. 16, 1927, 1, p. 52-55).
45. SLYE (Maud), Etudes sur la nature et l'hérédité des cancers (*Paris médical*, 20 mars 1926, p. 257-274).
46. SLYE (Maud), The relation of heredity to spontaneous thyroid tumors in mice (*Journ. Cancer Research*, 11, 1, mars 1927, p. 54-71).
47. SLYE (Maud), Discussion à la *Conf. de Mohonk*, 1927, p. 194.
48. SMITH (Erwin), Discussion à la *Conf. de Mohonk*, 1927, p. 179.
49. VINZENT (R.), Les plus récents travaux sur l'origine parasitaire microbienne du cancer (*Paris médical*, 20 mars 1926, p. 284-291).
50. WELLS (G.), Relation of clinical to necropsy diagnosis in cancer and value of existing cancer statistics (*Journ. of the Amer. med. Assoc.*, t. 80, 1923, p. 787).
51. WELLS (Gideon), The influence of heredity on the occurrence of cancer, dans *Our present knowledge of heredity*, Saunders Cy édit., 1925, p. 157-210.
52. WELLS (H.-G.), Cancer statistics as they appear to a pathologist (*The Journ., of the Amer. med. Assoc.*, vol. 88, n° 6, p. 399-403, et n° 7, 1927, p. 476-482).
53. WOOD (F.-C.), The clinical value of certain phases of cancer research (*Conf. de Mohonk*, 1927, p. 201-206).

LE DIAGNOSTIC PRÉCOCE ET LES RÉSULTATS ÉLOIGNÉS DE LA GASTRECTOMIE DANS LE CANCER DE L'ESTOMAC

PAR

X. DELORE et **P. MALLET-GUY**
Chirurgien des hôpitaux. Chef de clinique chirurgicale.
(Lyon).

Il est de notion classique de signaler la possibilité de guérisons définitives après résection gastrique pour cancer, et cependant la grande fréquence des récidives fait trop souvent, en pratique, perdre de vue cette notion essentielle. Il semble à beaucoup que le facteur *guérison* soit trop exceptionnel pour pouvoir intervenir dans la balance des indications opératoires.

Ce jugement sévère n'est cependant pas justifié. Ayant recherché dernièrement avec J. Burlet le sort de nos opérés de gastrectomie pour cancer (1903-1926), nous avons pu retrouver 14 d'entre eux qui semblent définitivement guéris, qui ont franchi les délais des trois à six ans nécessaires pour parler de guérison. De ceux-ci, l'on peut bien dire que l'opération a très exactement sauvé l'existence.

Ils ne représentent cependant que 16 p. 100 des opérés dont nous avons pu tenir compte dans l'étude des résultats éloignés et retrouver la trace.

Loin de décourager médecins et chirurgiens, cette médiocre proportion de succès définitifs doit au contraire les inciter à persévérer et à mieux faire.

Le côté technique est au point. L'on sait parfaitement réséquer pylore ou estomac sans que,

a mortalité opératoire, non absolument négligeable, ne cesse d'évoluer dans des limites fort raisonnables.

Il est bien évident que, par contre, le problème du diagnostic et celui qui lui est intimement lié, de l'indication opératoire, restent encore non résolus.

A quelques nuances près, le diagnostic du cancer gastrique au début se fait dans des conditions semblables à celles dans lesquelles il se posait il y a quarante ans, et les diagnostics les plus précoces sont souvent faits par de vieux médecins. Or, si aucun intérêt majeur ne s'attachait autrefois à la précocité d'un tel diagnostic, aujourd'hui il s'agit bien d'une question absolument capitale : le malade ne joue-t-il pas sa vie pendant les trente ou quarante minutes qu'un médecin consacre à son interrogatoire et à son examen lorsqu'il le voit pour la première fois, avec souvent très peu de symptômes, une histoire bien banale et ne retenant l'attention par aucun trait frappant.

Loin de nous l'idée de faire fi des méthodes modernes de laboratoire et en particulier de celles aujourd'hui classiques et courantes que constituent la radiologie et le chimisme gastriques.

Mais nous tenons comme extrêmement dangereuse l'attitude de ceux qui opposent la prétendue précision des méthodes de laboratoire à la relativité de la clinique et qui font des unes le censeur de l'autre.

En matière de diagnostic précoce du cancer gastrique, il faut, croyons-nous, mettre sur le même plan clinique et méthodes de laboratoire et se garder de nier la possibilité d'un cancer, qu'une impression même vague permet de supposer, *parce que* la radio ou le chimisme n'ont pas donné d'indication nette.

Certes, tout ceci est dans les livres, mais trop souvent le médecin reste impressionné par l'appareil de rigueur scientifique qui s'attache aux méthodes de laboratoire, les invoque pour trancher un diagnostic, que la clinique, certes, est incapable de poser avec sûreté : si le laboratoire ne donne pas de signes, il efface volontiers de son esprit l'impression clinique première. Un temps précieux est perdu, le chirurgien voit trop tard le malade. Que d'exemples ne pourrions-nous citer !

Il n'existe qu'une juridiction supérieure à celle de la clinique, c'est le verdict de la laparotomie exploratrice. Et encore parfois le doute persistera-t-il et faudra-t-il en appeler à l'examen histologique pour affirmer de façon absolue un diagnostic de cancer.

Sauf dans certains cas particuliers que nous envisageons plus loin, *le diagnostic précoce d'un cancer gastrique est uniquement question d'impression clinique.*

Il n'existe pas, dans la plupart des cas, de signes pathognomoniques d'un cancer de l'estomac à sa phase de début, alors qu'il est si pleinement et si heureusement chirurgical.

Clinique, radiologie, chimisme doivent avoir comme seul but de *poser l'indication d'une laparotomie exploratrice,* qui reste le seul moyen connu de faire à temps un diagnostic utile. Lorsque l'on peut dire plus, et que l'hypothèse de cancer devient une certitude, l'on peut aussi affirmer presque à coup sûr qu'il est déjà trop tard pour agir efficacement : même si techniquement l'exérèse est possible, elle ne méritera pas, huit à neuf fois sur dix, l'épithète de traitement radical, dont on la pare et qui est si cruellement démentie par les faits.

Une grande révolution sera faite dans l'art de guérir le cancer gastrique, lorsque, au moindre doute justifié, on décidera d'une laparotomie exploratrice.

Après la cinquantaine, dit Bouveret, un adulte qui, pour la première fois, perd l'appétit et maigrit, est presque certainement cancéreux ; l'anorexie pour les graisses, pour les viandes en particulier, accompagnée d'une perte de poids et des forces d'abord insensible mais progressive, doit être proclamée comme étant, de beaucoup le plus souvent, le premier signe, le signe d'appel du cancer gastrique. Lorsque l'examen complet du malade est négatif, que toutes les affections cachectisantes chroniques s'accompagnant de troubles digestifs plus ou moins vagues, depuis la tuberculose pulmonaire sénile jusqu'aux néphrites chroniques, ont pu être éliminées (car, si elles simulent parfois le cancer gastrique, elles possèdent des signes pathognomoniques qui permettent un diagnostic absolu), il faut qu'il soit bien entendu qu'il s'agit là d'un signe tout à fait anormal, exigeant un diagnostic ferme dans les quinze jours. Que l'on fasse une exploration radiologique, un chimisme gastrique, mais surtout que l'on ne s'endorme pas sur des réponses négatives, que l'on poursuive la piste, sur laquelle cette atteinte inattendue de l'état général a jeté quelque lumière, que l'on fasse pratiquer une laparotomie exploratrice.

Les signes proprement gastriques sont beaucoup plus variables, mais, bien souvent, peuvent renforcer l'impression déjà acquise aux premières réponses du malade. Nous parlerons plus loin des douleurs gastriques type ulcère qui parfois viennent embrouiller le problème, mais, souvent,

les signes fonctionnels sont limités à de simples sensations de pesanteur, de crampes gastriques, de malaise après la digestion.

En dehors de la sténose, le vomissement est rare précocement. Parfois, un vomissement liquide « d'eau chaude » non acide peut aider au diagnostic.

L'hématémèse est plus tardive aussi, mais toujours sera pratiquée la recherche du melæna, melæna occulte, qui, à une certaine phase de l'affection, est à peu près constant. Signe de haute valeur, la présence de sang dans les selles lèvera tous les doutes sur la présence d'un cancer le long du tube digestif. Mais nous ne saurions trop répéter que des réactions négatives, même au cours d'examens en série, ne peuvent suffire à rejeter la nécessité d'une laparotomie exploratrice précoce.

Dans le même ordre d'idées on recherchera l'excellent symptôme que pourra donner la numération globulaire. Bien souvent d'ailleurs, cliniquement, une teinte légèrement anémique, jaunâtre, à reflet terreux, signera précocement la présence du cancer.

Le tubage gastrique, et en particulier le tubage à jeun, pourra donner de précieux renseignements: liquide marron, riche en hématine, sans acide chlorhydrique libre et présentant une hypo-acidité totale.

Est-il besoin de dire qu'un tubage n'est pratiqué que lorsque des doutes sérieux existent déjà, que l'hypothèse d'un cancer gastrique au début s'est déjà installée dans l'esprit du clinicien. Il ne faut pas qu'une réponse négative lève inopportunément ces doutes et dissipe cette impression précieuse. Du moment qu'un tubage a été jugé utile, quels que soient ses résultats, la laparotomie exploratrice est, au même titre, justifiée.

On peut en dire autant de l'examen radiologique. Il ne faut pas attendre une image lacunaire, qui veut dire non point cancer gastrique, mais trop souvent cancer inopérable. Si la radio montre une petite courbure rigide ou douteuse, elle aura rendu le plus grand service, mais si elle ne montre rien, elle ne saurait suffire et le malade ne peut attendre d'avoir constitué tous ses symptômes pour être autorisé à jouer sa chance sur la table d'opération.

***

Il est classique de donner comme élément de meilleur pronostic post-opératoire *le siège orificiel de la tumeur*. Or, nos recherches statistiques personnelles nous ont révélé le peu de fondement d'une telle croyance.

Cependant, les signes de sténose pylorique ne forment-ils pas un ensemble bien schématique et ne permettent-ils pas de poser de suite l'indication chirurgicale? Il semblerait donc que de telles localisations du cancer soient particulièrement favorables. S'il n'en est pratiquement rien, c'est que — et l'histoire des malades le montre nettement — les signes pyloriques ont presque toujours été précédés de l'évolution insidieuse de signes généraux, amaigrissement, perte des forces, anémie.

Le cancer n'a pas été sténosant d'emblée, le diagnostic n'a pas été fait précocement s'il n'a devancé l'apparition des signes manifestes de la sténose.

Dépister les premiers signes d'une sténose pylorique (tension intermittente, résidu à jeun, léger retard de l'évacuation) devra être un des buts de l'examen de tout sujet suspect de cancer gastrique. Alors on peut, avant le vomissement, instituer le traitement chirurgical approprié.

***

Le problème du diagnostic précoce peut être rendu plus complexe, *lorsque l'acuité des phénomènes douloureux rappelle les signes d'un ulcère de la petite courbure.*

Dans ce cas, plus que dans tout autre, c'est alors que doit jouer au maximum le facteur « impression clinique ». Un ulcéreux qui souffre, qui dépérit, restreignant souvent lui-même son alimentation, garde cependant un certain tonus général. Même très amaigri, cachectique presque, il garde un teint clair, un regard vif, un certain appétit. Il n'est pas frappé de cette perte si notable, progressive, des forces qui caractérise le cancer ; il est très amaigri, mais ne fond pas littéralement comme le cancéreux gastrique ; chirurgicalement d'ailleurs, sa résistance opératoire n'est-elle pas surprenante et toujours très supérieure à celle du néoplasique ?

Parfois, la transformation des douleurs, leur persistance insolite, la disparition et de leur horaire et de leurs variations périodiques orientent nettement vers l'idée d'une tumeur.

Le chimisme gastrique peut signer, par la chute de l'hyperchlorhydrie, l'hypothèse qu'un premier coup d'œil a permis de soulever.

Sinon que l'on tente un traitement alcalino-bismuthique d'épreuve : toute douleur rebelle à la thérapeutique souveraine de l'ulcère et qui dépend d'une lésion organique de l'estomac doit

être considérée comme étant d'ordre chirurgical.

De même que le meilleur traitement du cancer thyroïdien est la suppression préventive des goitres, de même la résection des ulcères chroniques de l'estomac constitue pratiquement, quelle que soit l'hypothèse pathogénique adoptée à l'égard de l'ulcéro-cancer, le meilleur traitement du cancer gastrique.

Aussi, dès qu'un ulcère se montre rebelle à un traitement médical sévère, dès que son évolution s'accompagne de signes anormaux, doit-on pratiquer non seulement une laparotomie exploratrice, mais *une résection gastrique exploratrice.* Pièce en main, le doute peut persister, tout semblera dire ulcère et cependant l'histologie répondra cancer. Nous avons le souvenir d'un cas d'ulcère double traité par gastro-pylorectomie, dont l'une des lésions était bien un ulcère simple et l'autre un cancer. Rien ne permettait macroscopiquement de distinguer les deux lésions, et si nous avions dû, avant l'examen histologique pratiqué par J.-F. Martin, dire que l'une d'elles était néoplasique, c'est plutôt la lésion bénigne, plus indurée, qui aurait été désignée.

A notre point de vue, le diagnostic si difficile cliniquement entre ulcère et cancer exige, lorsqu'il se pose réellement, un acte chirurgical d'exérèse, qui réalisera bien d'ailleurs dans l'un et l'autre cas le véritable traitement de la maladie gastrique.

***

De 1903, à 1926, sur le nombre relativement considérable de cancers gastriques que nous avons pu opérer, 166 cas seulement ont été justiciables d'une résection, et cependant nous avons, systématiquement, posé de la façon la plus large les indications de l'intervention radicale, ne reculant ni devant l'existence d'adhérences ou d'adénopathies, acceptant même de réséquer en bloc estomac et côlon envahi.

Même lorsque la récidive semblait devoir être à peu près fatale, nous estimions — et de cela nous sommes de plus en plus convaincus — que la résection doit encore être pratiquée et constitue le meilleur des traitements palliatifs du cancer gastrique.

Dans l'ensemble, même lorsqu'elle est justifiée par un état de sténose pylorique, la simple gastro-entérostomie donne au malade un bien moindre bénéfice.

Sur les 130 gastrectomisés qui ont guéri opératoirement, nous avons pu, en 1926, avec J. Burlet, retrouver la trace de 88 d'entre eux : 26 sont morts dans la première année, 24 dans la deuxième, 10 dans la troisième année, et 22 ont survécu plus de trois ans, dont 16 seulement sont restés définitivement guéris.

Ce sont là des délais de survie que ne donne qu'exceptionnellement l'intervention de dérivation simple.

Nous avons déterminé la durée moyenne de survie des malades ayant récidivé : en restant certainement au-dessous de la réalité (ignorant pour beaucoup la date exacte de la mort, et lui substituant alors celle de la découverte de la récidive), nous avons obtenu le chiffre moyen de dix-huit mois, qui représente l'un des plus élevés qui aient été publiés.

Mais la *qualité de la guérison temporaire* est surtout remarquable : tout d'abord, chez la plupart des opérés qui récidivent, il existe une période où les symptômes disparaissent plus ou moins complètement et où l'état général se maintient remarquable. Cette période libre de symptômes nous paraît véritablement constituer un point capital de l'étude des résultats éloignés. La durée de cette période libre semble extrêmement variable ; certains malades guérissent pour récidiver très rapidement, n'étant améliorés, par exemple, que pendant un mois seulement. Par contre, d'autres opérés semblent guéris pendant des années.

Nous avons pu suivre une série importante de malades et obtenir d'eux des renseignements précis sur leur santé. Au moment de l'opération, presque tous étaient dans un état grave : état général touché, troubles digestifs intenses, vomissements fréquents, amaigrissement très accentué. Le plus souvent, ils étaient incapables de tout travail.

Dans la plupart des cas, l'amélioration obtenue a été rapide et importante. Un de nos opérés avait déjà repris 2 kilogrammes à sa sortie de l'hôpital.

Tout d'abord, cessent les troubles digestifs. Les opérés reprennent une alimentation normale, très bien supportée en général. Quelques-uns d'entre eux, toutefois, doivent prendre quelques précautions, en particulier celle de ne pas trop manger à la fois ; parfois aussi, ils ne supportent pas tous les aliments, mais ce sont là inconvénients bien minimes et le nombre de ceux qui mangent de tout, indifféremment, est très grand.

En même temps, l'état général se remet d'une façon assez complète. La reprise du poids est parfois considérable ; chez certains malades, on note un gain de 20 kilogrammes et plus.

Cette reprise manifeste une véritable renaissance de l'organisme : ces malades, qui avaient un teint terreux, plus ou moins jaune, reprennent un aspect de santé qui les frappe, eux et leur entourage. Les lettres qu'ils écrivent sont tout à fait intéressantes à cet égard ; beaucoup emploient le terme de *résurrection* pour caractériser cette transformation, qui leur donne l'illusion d'une guérison définitive.

Plusieurs insistent sur la possibilité de reprendre leur travail, et parfois un travail fort pénible : tel ce garçon boucher qui, trois ans et demi après l'intervention, était en excellente santé, digérait parfaitement et exerçait son très pénible métier. Tel cet homme de trente-six ans, qui, gastro-pylorectomisé le 14 avril 1913, fut mobilisé dans l'active pendant la guerre, tint pendant vingt mois les tranchées dans un régiment d'infanterie et mourut en novembre 1916 d'une récidive dont les premiers signes étaient apparus en mars.

L'amélioration observée après la gastrectomie, dans des cas assez nombreux, n'est pas complète. Certains opérés, par exemple, engraissent, mais conservent des troubles digestifs plus ou moins marqués ; d'autres, inversement, voient leurs symptômes gastriques disparaître, tandis que l'état général reste médiocre et que la reprise de poids est insignifiante. D'autres n'ont qu'une amélioration très minime et restent dans un état très précaire ; mais c'est là l'exception, et la disparition simultanée des symptômes généraux et fonctionnels pendant une période plus ou moins importante est au contraire la règle.

Qualité et durée de la guérison temporaire sont très supérieures à celles que donnent les opérations palliatives. La gastro-entérostomie ne donne qu'exceptionnellement d'aussi bons résultats, et ce fait est souligné par la plupart des auteurs.

Le plus souvent, ce sont des troubles gastriques qui annoncent la récidive. Le malade, dont les digestions étaient normales, qui ne suivait plus aucun régime, présente alors des vomissements accompagnés fréquemment de douleurs au niveau du creux épigastrique ; ces signes sont en rapport avec une récidive au niveau du moignon gastrique, le plus souvent sur la tranche même de section. Bien souvent, ces vomissements traduisent même une sténose de la bouche de gastro, sténose qui se complète plus ou moins rapidement, le malade finissant par ne plus pouvoir s'alimenter et l'état général déclinant alors vite : dans quelques cas, il a été possible de *réintervenir*, pour parer aux accidents de sténose et donner aux malades une nouvelle période de guérison.

L'ascite est fréquemment relevée dans les observations, elle est le plus souvent découverte au cours même de l'examen du malade ; il est rare qu'elle attire en premier lieu l'attention.

Un troisième symptôme est l'ictère, qui est en rapport, en règle générale, avec une métastase hépatique. Mais tout en traduisant une récidive, ce symptôme peut ne pas être dû au développement de noyaux néoplasiques dans le foie. Une masse ganglionnaire peut comprimer la voie biliaire.

Il est enfin des malades qui viennent se montrer à nouveau, parce qu'ils ont découvert une tuméfaction épigastrique qui les préoccupe et leur fait craindre à eux-mêmes la possibilité d'une récidive.

Ces divers aspects cliniques se compliquent de deux éléments qui appartiennent d'une façon à peu près constante au tableau clinique de la récidive néoplasique après résection : ce sont les douleurs et l'atteinte profonde de l'état général.

Les douleurs peuvent constituer un symptôme révélateur de la récidive : c'est fréquent, en particulier dans les récidives *gastriques*. Elles peuvent plus souvent apparaître tardivement. Dans presque toutes les lettres reçues des familles, il est question de souffrances atroces, qui ont précédé de peu la mort du malade. Dans quelques cas, cependant, la mort semble être survenue sans douleurs vives. L'amaigrissement, l'asthénie vont souvent de pair avec ces symptômes ; mais on voit parfois des malades qui viennent consulter leur médecin, pour la première fois depuis l'intervention, avec des signes de généralisation déjà avancée. Tel de nos opérés travaillait encore comme maçon, alors qu'il présentait de l'ascite et une récidive inopérable. L'état général peut ainsi rester assez bon, malgré une récidive déjà cliniquement manifeste, mais ne tardera cependant pas à être profondément atteint.

***

En pratique, un malade qui a dépassé la troisième année en parfaite santé a de très fortes chances d'être guéri définitivement, et cette probabilité augmente progressivement jusqu'à la sixième année, qui nous semble être le délai extrême des récidives exceptionnellement tardives. Sans nous illusionner sur sa valeur réelle et avec beaucoup d'auteurs, c'est ce délai de trois ans que nous adoptons comme critérium pratique relatif de guérison.

Peut-on, d'après les données cliniques ou les constatations opératoires, prévoir de façon même

très approximative quelles sont les suites éloignées d'une gastrectomie pour cancer?

Dans les conditions actuelles de diagnostic, ou plus exactement dans celles qui correspondent à notre statistique échelonnée sur vingt-trois ans, il nous semble que les *éléments de pronostic post-opératoire éloigné* sont extrêmement réduits.

Quatre facteurs semblent intéressants à considérer : la sténose du pylore, l'extension de la tumeur au niveau du système lymphatique et des organes voisins, la nature histologique du cancer, enfin sa forme anatomique macroscopique.

Il est classique de dire que le retentissement de la tumeur sur l'évacuation gastrique attire plus rapidement l'attention sur elle, permet donc un diagnostic précoce et pousse plus rapidement à l'intervention ; mais il faut tenir compte de ce fait que la sténose peut être relativement tardive, lorsqu'il s'agit d'un néoplasme de la petite courbure, par exemple, propagé secondairement au pylore, cas assez fréquemment observé.

Möller, par exemple, rejetant tous les autres éléments possibles d'un pronostic, ne retient que la sténose qui lui semble beaucoup plus fréquente, dans les cas heureux. Kocher attache aussi une certaine importance au siège pylorique de la tumeur.

Les faits que nous avons apportés ne nous ont pas semblé confirmer ces données communément admises : nous n'avons trouvé aucune indication permettant de faire un prouostic plus ou moins favorable, suivant qu'il existe ou non une évacuation gastrique normale.

Et même, en comparant la *moyenne de survie* dans les cas où il existait de la rétention gastrique et dans ceux où le pylore fonctionnait, on trouve dix-huit mois pour le cancer sténosant et dix-neuf mois pour les autres. La guérison temporaire moyenne a été trouvée de quatorze mois dans le premier et de quinze mois dans le deuxième groupe d'opérés.

A notre point de vue, rien n'autorise à faire de la sténose pylorique un élément de pronostic favorable. La constatation d'une sténose pylorique chez un malade atteint de néoplasme gastrique n'a, semble-t-il, aucune valeur pour prévoir le résultat de la gastrectomie.

Le pronostic éloigné de la résection d'un cancer dépend évidemment de son extension plus ou moins grande en dehors de l'organe atteint. Le système lymphatique joue un rôle essentiel dans les disséminations des cellules néoplasiques et, *a priori*, on devrait pouvoir tirer de la présence de *ganglions* au niveau d'une pièce opératoire, un élément de pronostic.

Or, en étudiant les coefficients et les moyennes de survie, et toutes les données classiques de statistique, il nous a été encore absolument impossible de tirer de ces chiffres un argument quelconque pour faire de la présence de ganglions un élément de pronostic, si paradoxal que cela paraisse.

Il est probable que, bien souvent, les ganglions que l'on découvre, lors de l'exploration opératoire d'un cancer gastrique, sont inflammatoires et la présence de ganglions à l'opération ne signifie pas toujours envahissement cancéreux du ganglion hypertrophié.

Dans le même ordre d'idées, il semble que, malgré l'évidence et les notions classiques, l'existence d'*adhérences*, même serrées, n'assombrit point de façon très nette le pronostic post-opératoire éloigné de la résection pour cancer gastrique.

Évidemment, le facteur adhérences semble jouer un rôle indiscutable dans l'établissement d'un mauvais pronostic. Mais des nuances seulement permettent d'étayer cette notion et, dans bon nombre de cas, on a observé des adhérences serrées et les résultats ont été relativement excellents. Il n'y a donc, dans l'existence d'adhérences, qu'une indication d'une valeur seulement relative.

L'*examen histologique* de la pièce enlevée à l'intervention pourrait, semble-t-il, être un élément de pronostic de premier plan. Il est de notion banale qu'il existe des degrés dans la malignité des cancers.

Cependant, la plupart des auteurs n'attachent pas d'importance à la structure microscopique pour prévoir les suites éloignées. Leriche, étudiant un certain nombre de statistiques, et en particulier les chiffres de Petersen et Colmers, constate que les guérisons durables sont réparties de façon à peu près égale suivant les différentes formes de tumeurs, et il conclut qu'il n'y a pas de groupe histologique ayant une tendance marquée à la récidive. Citons par contre l'opinion de Bressot, qui pense que des résultats éloignés sont subordonnés, entre autres conditions, au type histologique.

Les documents que nous avons eu mains nous font attacher un intérêt évident au pronostic microscopique du cancer gastrique opéré.

Les tumeurs classées histologiquement comme cancers colloïdes semblent particulièrement graves ; et toutes nos recherches indiquent nettement un pronostic plus réservé pour ce type de cancer après résection. Des données intéressantes au point de vue du pronostic histologique nous ont aussi été fournies par l'étude de nos cas les plus

favorables. En effet, nous notons dans certains examens histologiques « ulcère cancéreux de faible malignité » ou bien « épithélioma glandulaire d'allure peu maligne ».

Ces exemples semblent indiquer la possibilité, au moins dans l'ensemble, d'un pronostic histologique, mais il faut bien remarquer que nous trouvons des observations qui sont absolument contradictoires. Ainsi, dans un cas, l'examen histologique portait : « Forme très atypique, infiltrante », et ce cas correspond au résultat temporaire le plus remarquable que nous ayons constaté : six ans et trois mois de guérison avec une période de cinq ans et neuf mois sans aucun symptôme.

Dans un certain nombre d'observations, on a noté, à l'examen de la pièce opératoire, qu'il s'agissait d'un *ulcéro-cancer* ; on avait même cru à un ulcère et c'est un examen microscopique qui montra du tissu néoplasique.

Peut-on alors espérer une survie plus longue ou même une guérison plus probable que dans une tumeur banale? Faroy croit à la bénignité de l'ulcéro-cancer, s'appuyant sur ce fait que 66 p. 100 des ulcéro-cancers survivent plus d'un an, alors que 33 p. 100 seulement des cancers opérés dépassent une année. Mathieu, étudiant l'anatomie pathologique de cette forme du cancer gastrique, en parle comme d'un néoplasme peu envahissant, avec étape ganglionnaire tardive, par conséquent comme d'une forme favorable.

L'analyse de nos observations amène à penser que, de fait, l'ulcéro-cancer permet un pronostic un peu meilleur que la tumeur banale ; il ne s'agit pas d'une différence profonde, mais d'une simple nuance en faveur de l'ulcéro-cancer.

Envisageant, par exemple, la durée moyenne de survie, nous trouvons dix-neuf mois pour la forme ulcéro-cancer et dix-sept mois seulement pour l'ensemble des autres.

Mais, si l'on examine la question sous toutes ses faces, on doit conclure qu'il n'y a pas de différence importante entre la gravité de l'ulcéro-cancer et celle des autres formes anatomiques : l'ulcéro-cancer est sans doute un peu plus favorable, mais dans une mesure bien moindre que ne le pensait Faroy.

L'ulcus, indépendamment de sa propre gravité, comporte donc une menace grave pour l'avenir : *tout ulcéreux est un cancéreux en puissance* et la tumeur qu'il est susceptible de présenter échappe trop souvent, comme les autres formes du cancer gastrique, au traitement radical. Cette notion a un corollaire chirurgical, la nécessité de réséquer fréquemment les ulcères, et cette indication nous apparaît formelle dans les vieux ulcères calleux indurés, qui sont souvent dégénérés ou en voie de dégénérescence.



L'extrême gravité du cancer gastrique opéré dans les conditions où il est actuellement envoyé au chirurgien démontre bien qu'un seul facteur peut influencer, dans un sens favorable, les résultats éloignés de la gastrectomie : c'est la *précocité du diagnostic*.

Dans l'impossibilité matérielle où reste le médecin d'affirmer, avec une suffisante certitude, le cancer, alors qu'il débute et qu'il est opérable, une seule conduite s'impose : c'est la laparotomie exploratrice systématique dès que le doute effleure son esprit, et que toute autre affection médicale a pu être éliminée.

Lorsque cette notion sera entrée dans les mœurs, nous pensons que les résultats éloignés de la gastrectomie pour cancer seront radicalement transformés et que cette chirurgie, — qui, actuellement, n'est trop souvent qu'une chirurgie de désespoir qui finit par lasser l'opérateur le plus convaincu, — deviendra une chirurgie réconfortante, car elle guérira, avec une fréquence acceptable, des malades irrémédiablement condamnés sans elle.

ACTUALITÉS MÉDICALES

Obstruction intestinale et solution hypertonique.

COLEMAN (*Journ. of Amer. med. Assoc.*, 2 avril 1927) rappelle que les occlusions intestinales aiguës opérées précocement comportent 50 p. 100 de mortalité. Coleman rapporte 38 observations où il fit absorber une solution hypertonique de chlorure de sodium à 3 p. 100 par voie sous-cutanée ou intraveineuse et vit la mortalité tomber de 50 p. 100 à 11 p. 100. Il admet que cette solution hypertonique combat l'état de toxémie due à l'obstruction intestinale et permet ainsi de franchir la période difficile des quarante-huit heures qui suivent l'intervention. E. TERRIS.

Hypersensibilisation et sérum.

GATEWOOD et BALDBRIDGE (*Journ. of Amer. med. Assoc.*, 2 avril 1927) rapportent 6 observations de phénomènes d'Arthus au cours de l'administration de toxines et antitoxines dans le sérum de cheval. L'injection locale de sérum toxine-antitoxine, diphtérique, streptococcique, etc., a donné lieu à des foyers de nécrose ; les auteurs estiment que le sérum de cheval en petite ou grande quantité détermine généralement un état d'hypersensibilité cutanée qui peut donner lieu à des phénomènes d'Arthus graves. E. TERRIS.

Le Gérant : J.-B. BAILLIÈRE

5760-28. — CORBEIL. IMPRIMERIE CRÉTÉ.

LEÇON INAUGURALE

L'HISTOLOGIE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

PAR

le Pr CHAMPY

Professeur d'histologie à la Faculté de médecine de Paris.

Monsieur le Doyen,
Mesdames,
Messieurs,

Comment ne ressentirais-je pas une émotion profonde en prenant aujourd'hui possession d'une chaire entourée de tant de prestige? Elle le tient de cette Faculté dont la renommée ancienne et l'éclat actuel font la première du monde, elle le tient aussi des trois maîtres illustres qui y ont professé avant moi.

Je sens pleinement la responsabilité qui m'échoit avec un tel honneur : c'est seulement dans la certitude que je consacrerai tout mon temps et toutes mes forces à poursuivre l'œuvre de mes prédécesseurs que je puis trouver la force de l'affronter.

***

Messieurs les professeurs, mes chers collègues, qui m'avez accordé vos suffrages et qui m'entourez aujourd'hui, vous avez voulu reconnaître la part que j'ai prise pendant près de vingt années à l'enseignement de l'histologie dans cette Faculté, et l'effort d'une vie tout entière consacrée à la recherche désintéressée. Je vous en suis profondément reconnaissant.

Divers par vos origines, vos tendances, vos préoccupations scientifiques, vous avez montré une commune volonté de déterminer votre choix en considérant seulement l'œuvre scientifique accomplie. Le souvenir de l'inébranlable fermeté que vous avez montrée dans une conviction basée sur les seuls arguments qui doivent compter pour un homme de science est le seul que je veuille garder de ma candidature, ceci pour qu'il me serve d'exemple.

Votre haute autorité scientifique et morale a entraîné les suffrages du Conseil supérieur de l'Instruction publique. Les savants éminents, les hauts administrateurs de notre Université et de nos Facultés qui le constituent et que leur situation place au-dessus des considérations secondaires savent se renseigner aux sources qu'ils connaissent comme les plus pures et les plus autorisées. C'est un grand réconfort pour moi que la connaissance de mon modeste effort leur soit parvenue par cette voie-là. C'est, indirectement, à vous encore que je dois cet avantage.

Ce m'est aussi un devoir agréable que de témoigner en ce jour ma gratitude aux maîtres de la biologie de la Sorbonne, du Muséum et du Collège de France et aux savants illustres de l'Académie des sciences qui m'ont fait le grand honneur de plaider ma cause, ainsi qu'aux savants étrangers, anglais, américains, latins ou slaves qui m'ont apporté l'appui de leur témoignage. Je n'oublierai pas que le fait d'avoir acquis l'estime de tels hommes me crée le devoir de la mériter à l'avenir.

***

Je ne saurais me dérober à la coutume qui veut que le nouveau professeur retrace en quelques mots l'histoire de ses origines et de son éducation scientifique. Mon désir est que cette autobiographie soit surtout un souvenir reconnaissant à ceux qui m'ont orienté et aidé dans ma carrière scientifique.

Né d'une ancienne famille vosgienne, mon plus lointain souvenir me reporte au village natal où mon père exerçait la médecine, attaché à ce pays par les souvenirs de famille.

C'était une médecine qu'on ne connaît plus guère, faite de longues randonnées en voiture ou en traîneau pour atteindre de lointains malades qui n'avaient recours à vous que dans les cas très graves. Les longues heures de route, au pas des chevaux fatigués, prédisposaient à la méditation et à l'étude. Elles étaient toutes occupées à la lecture.

Dans la bibliothèque que j'ai pieusement conservée là-bas, je retrouve non seulement les ouvrages des maîtres de la médecine du siècle dernier, mais aussi toutes les œuvres de Darwin et de Spencer, de Bichat et de Claude Bernard, de Comte et de Littré. Tout l'effort des physiologistes et des philosophes naturalistes du siècle dernier vers la connaissance scientifique de la vie, était suivi pas à pas dans ce village perdu.

S'il n'avait pas suffi de l'hérédité, le souvenir des longues promenades de mon enfance, de l'enseignement que mon père me donnait sur toutes choses le long du chemin, et, plus tard, la suggestion de la bibliothèque familiale, auraient fini par déterminer en moi une vocation qui ne m'a jamais laissé une minute de doute.

J'avais douze ans lorsque la mort du médecin de campagne laissa à ma mère la lourde charge de l'éducation des enfants. Malgré tous les soucis matériels, elle consacra toutes ses forces à me

conserver la tradition intellectuelle qu'elle avait faite sienne, grâce à une collaboration de tous les instants et à une culture rare chez les femmes de son temps. L'avoir reçue par elle, mêlée au souvenir de sa bonté souriante et raisonnable, me la rend doublement chère.

Le goût singulier que je montrais au collège pour les sciences, alors que les études étaient purement littéraires, m'attirèrent l'amitié d'un maître modeste qui eut sur moi une grande influence. Il serait injuste que je ne lui adresse pas aujourd'hui un souvenir.

Alors simple maître d'études, il s'intéressait aux sciences naturelles et me prêtait, presque en cachette, ses livres et les cours de la Faculté des sciences de Nancy. Il m'aida ainsi à traverser le désert gréco-latin des classes de grammaire. J'ai connu, certes, des maîtres plus illustres, mais aucun qui eût plus que celui-là cette foi communicative dans la valeur de la vérité scientifique, qui restera toujours un levier indispensable.

Je commençai mes études à Nancy, qui m'attirait par la présence de quelques professeurs strasbourgeois chassés par la guerre, et que les souvenirs paternels m'avaient rendus presque familiers.

Je trouvai, à la Faculté des sciences, des maîtres qui me laissèrent d'ineffaçables souvenirs. Cuénot y traitait alors des questions nouvelles de biologie avec un sens didactique remarquable. Il menait les jeunes avec facilité des notions élémentaires d'un cours de licence aux problèmes ardus que posaient ses recherches sur l'hérédité. La zoologie n'apparaissait plus comme une science de détails. Un puissant groupe de faits généraux, présenté avec un sens remarquable de l'ensemble, en faisait la branche la plus vivante de la biologie. Nul de ceux qui ont bénéficié de cet enseignement ne saurait l'oublier.

J'ai fait à Nancy mes premières armes en cytologie dans le laboratoire d'un botaniste : Le Monnier. J'y avais commencé quelques recherches, lorsque ma deuxième année de médecine m'amena au laboratoire de Prenant.

Ce n'est pas encore le moment de parler de mon prédécesseur et maître. Je dirai seulement qu'il avait créé un centre de travail si débordant d'activité qu'il me retint tout à fait. La nomination de Prenant à Paris était d'ailleurs bientôt pour moi l'occasion de connaître, guidé par lui, de nouveaux milieux scientifiques.

Je ne saurais quitter Nancy sans un souvenir reconnaissant à mes maîtres en médecine : Bernheim, Haushalter et le professeur Georges Étienne, avec qui je m'essayai, pour la première fois, à l'histologie pathologique.

***

Venu à Paris au milieu de mes études, orienté nettement déjà vers l'histologie, je sentais le besoin de compléter mes connaissances en physiologie. C'est ainsi que j'obtins une place dans le laboratoire du professeur Gley. Il venait de transporter au Collège de France ce foyer d'activité qu'ont illustré tant de recherches essentielles, et d'où sont sortis tant de maîtres de la physiologie française.

Ce que je vous dois, mon cher maître, ne se peut exprimer par de vaines paroles. Débutant, j'ai trouvé chez vous cette aide constante, cette collaboration intime, sans laquelle serait difficile l'acquisition d'une technique, mais sans laquelle surtout serait impossible la transmission d'une tradition intellectuelle qui est le plus précieux des biens qu'on puisse acquérir dans un laboratoire.

J'y ai trouvé une école de critique sévère des faits et des expériences où un histologiste avait, certes, beaucoup à apprendre. J'y ai vu comment, négligeant les hypothèses incertaines, il convient d'attaquer une question par le côté où l'expérimentation donnera une réponse significative.

Je rencontrais enfin un des représentants de cette tradition scientifique et philosophique que j'aimais déjà, de cette tradition si française qui, par la sûreté de ses méthodes et la clarté des résultats obtenus, a tant contribué à l'expansion intellectuelle de notre pays. N'êtes-vous pas, d'ailleurs, de cette expansion, l'un des artisans les plus actifs et les plus écoutés?

Tout cela est beaucoup, mais c'est peu de chose encore. Vous m'avez honoré d'une amitié qui s'étendait jusque dans les choses de la vie courante. Votre appui ne m'a jamais fait défaut aux jours de lutte et, aux heures de lassitude, votre amitié m'a toujours réconforté. Il n'est pas un acte important de ma carrière dont je puisse me souvenir sans une pensée reconnaissante pour vous, depuis le jour où vous avez introduit le jeune médecin dans ce laboratoire de Broca qui a été mon moyen de travail, jusqu'à la récente candidature où l'autorité du savant dont chacun connaît la parfaite sincérité a été mon plus sûr appui. C'est véritablement à vous que je dois d'avoir pu me consacrer à la science.

***

C'est vous qui m'avez présenté à Pozzi. Sous des dehors d'élégance légère, Pozzi était très attaché à son œuvre scientifique qui se résumait pour lui en ce service de Broca qu'il avait créé.

Il tenait particulièrement à ce qu'on y cultivât le côté scientifique de la gynécologie et il m'a constamment aidé à l'organisation du laboratoire.

Après la guerre, je retrouvai chez le professeur Jean-Louis Faure le laboratoire dont j'avais commencé l'organisation jadis.

C'est grâce à vous, mon cher maître, que je pus la terminer. C'est grâce à vous que je pus agrandir ce laboratoire pour y accueillir des élèves français et étrangers. C'est grâce à l'appui que vous ne m'avez jamais ménagé que j'ai pu y poursuivre avec eux, non seulement des recherches pathologiques, mais aussi des travaux de science pure. C'est vous qui m'avez aidé à lui donner la consécration du rattachement aux Hautes Etudes. Je suis heureux de pouvoir vous en exprimer ici toute ma reconnaissance et ma profonde affection.

Il m'est doux enfin de dire aujourd'hui ce que je dois à mes collaborateurs sans lesquels mon effort isolé aurait risqué de rester stérile. Leur ardeur au travail a, plus d'une fois, excité la mienne, et la fidèle et précieuse amitié de mon vieil ami Bulliard ne m'a jamais fait défaut, surtout aux moments d'épreuve.

Que ne dois-je pas aussi à ces collaborateurs étrangers dont beaucoup sont aujourd'hui de jeunes maîtres dans leur pays? Grâce à leur présence, les conversations familières du laboratoire réalisaient un échange d'idées venues de tous les points du monde qui m'était aussi profitable qu'à eux-mêmes.

***

Messieurs,

La chaire d'histologie de notre Faculté fut fondée par Rayer, en 1860. Rayer n'accepta le décanat qu'à la condirion que cette chaire serait créée et confiée à Charles Robin, qui en fut le premier titulaire.

Né en 1821, à Jasseron, dans l'Ain, d'une vieille famille jurassienne, Robin fit ses études à Paris, où il fut l'élève de Trousseau et d'Orfila et le camarade de Brown-Sequard.

Tout jeune encore, il entreprend des recherches anatomiques et zoologiques, dont plusieurs sont encore classiques. Agrégé d'histoire naturelle en 1847, il s'occupe de zoologie et d'anatomie. Mais c'était une anatomie bien singulière, surtout pour son époque.

Élève et ami d'Auguste Comte et de Littré, Robin était un des premiers et des plus fervents adeptes de la philosophie positive encore ignorée et peu répandue. Pénétré de la notion de l'interrelation et de la subordination des sciences, il comprend tout de suite que l'anatomie, fût-elle microscopique, est subordonnée à la chimie.



Le Professeur Ch. Robin.

Connaître la forme est bien, mais connaître la substance est mieux.

Il ne s'arrête pas là et comprend vite que le but de la biologie n'est pas plus la connaissance de la matière que celle de la forme. Elle doit arriver, par elle, à celle des *fonctions* ou *actes* qui sont la vie elle-même.

L'important n'est pas de posséder la notion substantielle des êtres ou de leurs tissus, mais d'interpréter les lois des transformations de la matière vivante à la lueur des « lois générales de la chimie ». Il pressent ainsi le rôle que doit jouer demain, dans la biologie, ce que nous appelons aujourd'hui la chimie physique.

On conçoit aisément que l'anatomie qu'il enseignait avec de tels principes, en avance de cinquante ans, dans un laboratoire dont le microscope, la balance, les cornues et les réactifs chimiques étaient le principal matériel, lui attirait peu d'étudiants. Elle attira cependant l'attention de quelques hommes éminents, en même temps d'ailleurs que l'inimitié de quelques personnes dont elle dérangeait les habitudes peu progressives.

A la fois zoologiste, parasitologue, chimiste, anatomiste et pathologiste, préférant d'ailleurs dans chacune de ces branches ce qui n'était pas la voie battue, extrêmement érudit et travailleur acharné, Robin laisse une œuvre variée et touffue, pleine de découvertes et d'idées nouvelles. Mais ce qui lui est propre et porte la marque de sa haute culture philosophique, c'est d'avoir bien compris la voie qu'il fallait suivre, d'y avoir orienté ses contemporains et ses successeurs, parfois même ses adversaires.

A cette époque, l'application de techniques nouvelles apportait à toutes les branches de la biologie un fatras de faits mal classés, mal interprétés ou alourdis de théories vagues. Robin, qui les connaît tous, s'efforce de les classer logiquement à l'aide des principes qui sont ceux de toute science positive, et il en fait la critique. Il le fait avec une conviction profonde, sans souci des personnalités ni des idées à la mode, sans craindre les discussions passionnées.

Sans doute, il défend parfois des idées qui seront par la suite démontrées fausses — il n'y a que ceux qui n'ont pas d'idées qui sont à l'abri de cet accident, — mais ici même, l'influence de son esprit critique est utile. Il faut suivre les transformations progressives des vues de ses adversaires, de Virchow par exemple, avec qui il discuta longuement, pour comprendre comment leur doctrine devient peu à peu plus claire et plus vraie au filtre de la critique du biologiste français.

Tous ses contradicteurs n'avaient pas l'envergure de Virchow; il en est qui se contentaient de feindre l'ignorer ou se livraient à de menues vexations, appelant, par exemple, organes pseudo-électriques les organes électriques de la raie qu'il avait découverts. Ou bien encore, on accolait son nom à quelque idée inexacte qu'il avait soutenue (comme la théorie du blastème, dont il n'était d'ailleurs nullement l'auteur).

De son vivant, il eut toujours le plus complet dédain de tout cela, mais quelques-uns qui lui survécurent firent tort à sa mémoire.

Aujourd'hui, avec le recul du temps, on constate que ses adversaires n'ont pas commis moins d'erreurs que lui. Seulement les idées vraies ou fausses sont plus ou moins brillantes ou suggestives. Les siennes étaient particulièrement marquantes et on en a gardé mémoire; il en est qui sont tellement secondaires qu'on les a oubliées ou qu'on n'a même pas songé à les contredire.

C'est une grande œuvre d'avoir lancé quelques idées fortes parmi lesquelles il en est de justes qui ont résisté à la critique après l'avoir provoquée. La vérité scientifique est, comme la vie elle-même, le résultat d'une longue et impitoyable sélection. Il faut, avant tout, fournir à cette sélection de beaux matériaux.

Dans les idées de Robin, il en est beaucoup qui, non seulement sont justes, mais qui sont des idées directrices.

N'a-t-il pas saisi l'un des premiers l'importance de la notion de secrétion interne énoncée par Claude Bernard à propos de la fonction glycogénique du foie, mais que personne ne retenait à son époque? De là l'importance que Robin attachait à l'étude des humeurs, où il comprenait qu'il fallait chercher les substances *dissoutes*, seules actives, qui déterminent les processus cellulaires.

Alors que la doctrine de l'évolution était tout entière l'œuvre de zoologistes, basée sur des inductions inaccessibles à la vérification expérimentale, ce pourquoi il s'en défiait comme tous les positivistes, il comprend et exprime que seule la paléontologie pourra lui apporter une base réellement expérimentale.

Ses principes généraux? Mais ils sont encore jeunes aujourd'hui et on ne saurait trop les rappeler : — ne pas confondre une science avec l'histoire ni avec la technique de cette science. —

— S'il est techniquement nécessaire d'avoir une spécialité, il n'en faut pas être l'esclave, et on ne peut faire œuvre réellement scientifique qu'en s'élevant au-dessus d'elle. —

— La technique crée des artifices à mesure qu'elle devient complexe; il ne faut pas oublier de ne considérer que ce qui existe réellement et qu'il faut faire un effort d'abstraction pour rétablir. —

Robin a admirablement défini la biologie. Ce mot employé pour la première fois par Lamarck a été pour ainsi dire vulgarisé par lui : « La biologie utilise l'étude des formes, mais n'est pas cette étude même. C'est l'étude du processus qui a créé la forme, de celui qui résulte d'elle ou de ses relations avec le milieu. »

Nul mieux que lui n'a compris l'importance du milieu, et on lui a emprunté l'essentiel de ce qu'on a dit depuis sur cette question.

Fondateur de la Société de biologie, il lui donna son règlement et cette forme qu'elle a conservée et qui fait d'elle aujourd'hui, encore, l'un des groupements les plus vivants et celui par lequel la pensée française se répand le mieux dans le monde.

Robin menait une existence simple et toute de travail. Son appartement était simplement meublé ; une sorte de laboratoire. Il passait ses vacances dans son pays natal, auquel il était

resté très attaché. Il occupait les beaux jours à chasser autour des ruines de la tour de Jasseron, et les mauvais à travailler à la maison.

S'intéressant fort peu aux choses matérielles, il n'aurait jamais été professeur sans l'amitié de Mme Auguste Comte qui le fit connaître à Rayer. Comme celui-ci était médecin de Napoléon III, les étudiants crurent, bien à tort, que la nomination de Robin était due à la faveur politique, et lui firent un superbe chahut. Plus tard, ce furent de longues ovations.

La philosophie positive, comme la stoïcienne, entraînait volontiers ses adeptes à se mêler aux affaires publiques. En 1874, Robin ne put résister à ses compatriotes de Jasseron qui l'envoyèrent au Sénat. Il y employa sa haute compétence en zoologie marine à la Commission des pêches. Il écrivit aussi un travail remarquable sur : « Les rapports de l'éducation et de l'instruction », dans lequel on a beaucoup puisé depuis.

On raconte de lui maintes anecdotes familières qui montrent sa sincérité pleine de bonhomie et sa grande simplicité.

Représentez-vous l'ahurissement d'un préfet qui, profitant du séjour de Robin à Concarneau pour aller présenter ses devoirs au sénateur influent, membre de l'Institut, et qui le trouvait vêtu d'une veste et d'un pantalon de toile cirée, coiffé d'un grand chapeau, enfin dans le costume qui convient pour aller pêcher des animalcules à marée basse.

On nous montre ce célibataire endurci repoussant le divorce « parce que les gens devaient être punis de la sottise qu'ils avaient faite en s'épousant », qui était l'ami des enfants de toute maison où il était reçu et même des animaux familiers, ou encore le philosophe positiviste accompagnant à Jasseron sa vieille mère à la messe.

C'est à Jasseron qu'il mourut subitement en 1885. Son élève Pouchet s'étonna de ne trouver dans ses papiers d'autre disposition testamentaire que celle-ci : comme il avait eu un œil crevé dans son enfance, il désirait qu'on fît son autopsie et qu'on examinât son cerveau, ce qui pourrait être intéressant pour préciser les relations des yeux avec les centres optiques.

Robin avait eu sur les idées de son temps une influence considérable. Le philosophe qui avait emprunté à A. Comte son style un peu difficile, le professeur dont les cours étaient abstraits et peu clairs, était un causeur charmant. Ami de Michelet, de E. About, de Taine, de Sainte-Beuve, des Goncourt, de Sarcey, de G. Doré, qu'il rencontrait souvent, il fournit aux uns et aux autres des idées scientifiques ou médicales nouvelles ou saisissantes qu'ils mirent à profit, ou même dont ils s'inspirèrent directement.

Ainsi, l'influence de l'ardent biologiste qui créa la chaire d'histologie nous est transmise, non seulement par la tradition scientifique, mais aussi





Le Professeur Mathias Duval.

par la littérature qui a nourri la génération de nos pères.

***

Mathias Duval, successeur de Robin, naquit à Grasse en 1844. Son père, botaniste distingué, fut nommé professeur à Strasbourg, alors qu'il était encore tout jeune.

Malgré son origine méridionale dont il garda cette facilité de parole qui fit de lui un des plus brillants professeurs de cette Faculté, il fut vraiment Strasbourgeois d'adoption et de cœur. Il fit à Strasbourg toutes ses études et y commença des recherches scientifiques comme prosecteur de Strauss. Il en fut chassé par l'annexion. En véritable Alsacien, il en garda un souvenir ineffaçable. Il ne put jamais consentir à participer même à des Congrès où il pouvait se trouver en

contact avec les nouveaux maîtres du pays qu'il considérait comme sa petite patrie.

Il vint à Nancy avec Strauss, mais y resta peu de temps. En 1873, il fut nommé agrégé à Paris. La clarté admirable, la forme élégante de son enseignement, lui firent un rapide succès.

Professeur à la Faculté, il attirait à son cours tant d'auditeurs, qu'il fallait retenir longtemps à l'avance ses places à l'amphithéâtre.

Il ne professa pas seulement l'histologie, mais aussi l'anatomie artistique à l'École des Beaux-Arts, l'anthropologie zoologique à l'École d'anthropologie. Ce qui montre l'étendue de ses connaissances, c'est qu'il participait en même temps à la remise au point d'un vieux manuel de physiologie de son maître Küss, y apportant son esprit de clarté. Sous le nom de Küss et Duval, puis de Duval et Gley, et enfin de Gley, ce livre devint et reste encore l'ouvrage classique de physiologie.

M. Duval ne fut pas seulement le professeur disert, le conférencier attirant, vulgarisant les notions qui paraissaient alors le plus abstraites, soit qu'il mît à la portée des étudiants cette histologie que la philosophie un peu difficile de Robin leur avait rendue lointaine, soit qu'il s'efforçât d'exposer simplement la théorie de l'évolution embrouillée alors de toutes sortes d'explications parasites. Ce fut aussi un véritable savant de laboratoire qui consacra tout son temps à d'intéressantes recherches.

A côté de sa théorie de l'amœboïsme nerveux, il laissa des travaux histo-topographiques importants sur les centres nerveux. Ses travaux embryologiques sur le développement du poulet, des Carnassiers, des Cheiroptères, des Rongeurs sont un modèle de soin méticuleux et de précision. Il y occupait tout le temps que lui laissaient ses fonctions de professeur, et toutes ses vacances qu'il passait près de Dieppe. Cette application à des travaux microscopiques constants contribua sans doute beaucoup à affaiblir sa vue, puis à le rendre complètement aveugle. On imagine difficilement une affliction plus pénible pour un homme habitué à demander à des images visuelles le pain quotidien de ses pensées. Les soins délicats dont l'entourait sa femme ne purent qu'atténuer la grande tristesse de la fin de sa vie.

Le souvenir des leçons de M. Duval est encore vivant dans toute une génération de médecins; le souvenir d'un homme de haute distinction, à la conversation pleine de charme, est vivant aussi chez tous ceux qui l'ont approché. Tous ses élèves ont apprécié et vanté le libéralisme d'un maître qui les dirigeait sans leur imposer aucune de ses idées personnelles.

***

Un curieux hasard fait que les marches de l'Est ont fourni à cette faculté tous ses professeurs d'histologie.

Prenant naquit près de Nancy. Il se plaisait à raconter que son père, qui était officier, le dirigeait vers la médecine militaire, parce que c'était parmi les fonctions qu'il connaissait dans l'armée celle qui laisse le plus d'indépendance.

Mais le jeune étudiant rêvait d'une indépendance plus grande et d'une activité scientifique plus intense et plus libre.

Encore étudiant, il s'orienta vers le laboratoire et fit sa thèse sur le développement du tube séminifère. Ce travail est resté classique. Cet effort précoce vers les sciences microscopiques lui était certes naturel, car rien ne l'encourageait autour de lui et il ne trouvait guère de conseils ni d'exemples pour le diriger dans cette voie. Le milieu ne préparait guère aux études micrographiques. Ne nous racontait-il pas lui-même les visites à son laboratoire de débutant d'un certain doyen qui ne voulait pas laisser paraître sa totale ignorance de la micrographie et qui voyait dans le microscope des choses d'autant plus admirables qu'on en avait malicieusement enlevé l'oculaire?

Prenant vint demander à M. Duval l'appui moral et les conseils qui lui manquaient. Le Maître de Paris distingua tout de suite les dons de ce petit étudiant provincial, et ne lui ménagea ni les encouragements, ni une amitié dont Prenant gardait le souvenir ému.

Il est difficile en province, plus qu'à Paris, de vivre de la science seule. Prenant fut successivement préparateur d'histoire naturelle, chef des travaux d'anatomie et d'anatomie pathologique. Ces charges lui laissaient quelque liberté qu'il consacrait à ses recherches personnelles.

Agrégé en 1892, il fut nommé professeur en 1894 et créa très vite un centre de recherches extrêmement actif. Lisant beaucoup, tenant à vérifier tout par lui-même, connaissant toutes les idées, toutes les opinions, les confrontant, les retournant sous toutes leurs faces, il proposait à ceux qui l'entouraient toutes sortes de sujets de recherches, excitant leur curiosité en leur montrant les points incertains dans les connaissances acquises. Il leur donnait l'exemple d'une vie consacrée tout entière à la science. Beaucoup de jeunes furent attirés par ce foyer bouillonnant

d'idées nouvelles, et d'autant plus attrayant qu'il n'y en avait guère d'analogue à côté de lui.

Tous ceux qui ont vécu dans « ce laboratoire étroitement familial où, dit-il, les journées furent toujours trop courtes au milieu d'élèves et



M. le professeur Prenant.

d'amis » en ont gardé un impérissable souvenir. Je me rappelle la petite salle claire où chacun travaillait dans son coin, et où chaque fois qu'il avait un temps d'arrêt dans sa besogne personnelle, il venait fumer une pipe et causer amicalement du travail commun, critiquant une technique, donnant une idée, encourageant toujours, tout en laissant chacun aller son chemin avec sa manière propre. Il rédigeait alors son gros traité d'histologie et s'était imposé la besogne de voir de ses yeux tout ce qu'il décrivait et de faire lui-même toutes les préparations. Il appelait l'un ou l'autre chaque fois qu'il avait pu mettre en évidence un détail significatif ou curieux, si bien que tous ont vécu pour ainsi dire ce livre avec lui.

Poussant le libéralisme jusqu'au scrupule, il évitait avec soin non seulement de vous imposer une idée qui lui était propre, mais même de vous la suggérer, voulant que chaque jeune élève eût conscience d'avoir tiré de lui-même sa propre vérité. Son grand plaisir était de la voir ainsi éclore. « J'ai tressailli, dit-il, de l'émotion qui saisissait le jeune chercheur à l'instant où, pour la première fois depuis de longs mois de travail, je comprenais au ton de ses explications qu'il avait, lui aussi, goûté au fruit permis de l'arbre de science. »

Connaissant admirablement la bibliographie, il se rendait compte combien est petite la part de faits nouveaux que chacun de nous peut apporter. Il répétait souvent que la science n'est pas l'œuvre de personnalités brillantes, mais la somme du travail d'ouvriers consciencieux qui ne doivent pas s'exagérer leur propre rôle.

Il appliquait cette idée à ses publications, ce qui fait souvent qu'on y distingue mal, à première vue, la proportion considérable de faits nouveaux ou d'idées qui lui sont propres, perdues qu'elles sont et presque volontairement cachées au milieu d'une bibliographie extrêmement complète. Il en résulte qu'on a souvent attribué à d'autres, moins modestes, des faits qu'il avait découverts avant eux. N'est-ce point lui par exemple qui a décrit le premier ce qu'on appelle encore le corps intermédiaire de Flemming?

La part qui lui revenait dans ces revues d'ensemble, que des esprits auxquels sa modestie était étrangère feignaient de considérer comme de pure compilation, était cependant considérable.

Je ne parle pas ici seulement des faits nouveaux précis et nombreux, des vérifications faites dans des conditions plus sûres que ses prédécesseurs, mais de ce qu'il y avait de plus personnel dans ces revues, de la manière de grouper les faits, de les présenter, d'en tirer des idées générales. Il est bien difficile de définir la technique avec laquelle il réalisait ces ensembles; elle ne procédait pas d'une critique méthodique, qui ne lui plaisait guère parce qu'elle amène à procéder à des éliminations définitives, et qu'il craignait qu'elles ne fussent injustes; elle était plutôt de l'ordre du sentiment artistique, qui nous fait instinctivement mettre certaines choses en relief, pour en laisser d'autres dans l'ombre sans cependant les rejeter tout à fait. L'ensemble reste harmonieux, notre regard est retenu sur ce qui nous plaît personnellement, mais un autre peut voir cela d'un autre œil sans rien en perdre.

Aussi ces revues resteront-elles extrêmement utiles à ceux qui les consultent. Elles fourmillent d'idées personnelles, d'hypothèses suggestives, et souvent il en résulte de grandes notions générales qui ressortent de l'ensemble avec une telle simplicité qu'on oublie volontiers que c'est lui-même qui les a formulées et basées sur tous les faits qu'il a eu la conscience de vérifier tous.

Son esprit encyclopédique voulait parcourir

tout le cercle des connaissances histologiques, il voulait examiner chaque question sous tous ses aspects. Il étendait ses connaissances à la zoologie et à la chimie et savait en tirer les idées qui posent de nouvelles questions cytologiques. Aussi inspira-t-il à ceux qui vivaient près de lui un nombre considérable de recherches.

L'exemple de son inlassable curiosité et de son activité constante était véritablement contagieux. Les encouragements qu'il ne ménageait pas faisaient le reste.

Nombre de maîtres français et étrangers sont sortis de ce laboratoire. La diversité de leurs tendances scientifiques témoigne du libéralisme du maître autant que leur attachement à la science pure montre combien était forte la foi qu'il leur a inculquée.

Il avait une peur extrême de commettre une injustice, ne fût-ce que cette injustice impondérable qui fait préférer une idée plus courante à une autre. Il craignait les décisions absolues. Il préférait dire « qu'il n'aimait pas » une certaine manière de comprendre plutôt que dire qu'elle était fausse, voulant marquer qu'il n'indiquait que son sentiment personnel.

Quand il s'agissait de se décider entre des personnes, cela allait jusqu'à une réelle inquiétude.

Qu'il s'agît de personnes ou d'idées scientifiques, il avait une secrète préférence qu'il s'avouait à peine pour celles qui n'étaient pas universellement acceptées et auxquelles on ne rendait pas justice.

Quand il avait un doute sur ce qui devait déterminer sa décision, il montrait une timidité hésitante, mais dès qu'il se croyait sûr d'être dans la vérité, il ne reculait devant rien. Ce caractère a pu paraître singulier à ceux qui le connaissaient mal : il était la conséquence de sa grande sincérité.

L'enseignement l'intéressait extrêmement. Ce n'était pas le cours professoral qui lui plaisait tant, c'était l'enseignement qu'on donne en maniant des faits pratiques. Il aimait cette maïeutique qui consiste à amener l'élève à tirer des faits eux-mêmes l'interprétation qui convient ; il trouvait dans ce spectacle la confirmation de sa propre certitude par la certitude qui naissait naturellement en autrui.

L'acquisition de la moindre parcelle de vérité scientifique lui donnait une grande satisfaction qu'il essayait de faire partager à ses élèves. Avec un altruisme extrême, il ne faisait d'ailleurs rien pour lui-même et voulait que chacun pût profiter de son travail.

Mais s'il fut respectueux jusqu'au scrupule de la pensée de ceux qui l'entouraient, il exigeait pour la sienne le même traitement et s'irritait quand on voulait lui imposer quelque chose.

Sa vie fut d'une très grande simplicité. Ses loisirs se partageaient entre l'art, la zoologie et l'éducation de ses enfants dont il s'occupait lui-même. Dédaignant les honneurs de toute sorte, il trouvait son bonheur dans la satisfaction de la besogne quotidienne loyalement accomplie et dans la vie familiale.

La guerre lui porta un coup terrible. Son principal souci avait été jusqu'alors de préparer lui-même à une carrière scientifique deux fils tendrement aimés. Tous deux furent parmi les plus exposés. Avec le sentiment aigu qu'il avait de la justice, il n'aurait pas fait un geste pour leur faire attribuer aux dépens d'un autre une place moins dangereuse, mais il était cruellement inquiet. Le plus jeune, qui allait entrer à l'École normale, fut tué à Verdun. Prenant ne s'en consola jamais. Avec sa haute conscience du devoir professionnel, il ne consacra pas une heure de moins à son laboratoire ; mais tout son temps libre était employé à compléter la collection que le jeune naturaliste avait commencée, et c'est à cela qu'il mettait tout son cœur. La perte de sa femme devait encore attrister ses dernières années.

Tous ceux qui ont vécu dans l'intimité de cet homme qui s'extériorisait si peu et qui ont pu apprécier sa haute valeur intellectuelle et morale, lui garderont comme moi-même une admiration sincère en même temps qu'une profonde affection.

***

Messieurs,

Quand on vient de rappeler l'exemple de maîtres comme les trois biologistes dont je viens de vous retracer l'histoire, c'est avec beaucoup de modestie qu'il faut examiner ce qu'on entend essayer de faire soi-même.

Je voudrais cependant consacrer quelques instants à vous exposer comment j'entends organiser mon travail, tant au point de vue de l'enseignement qu'à celui de la recherche scientifique.

Ce sont là deux choses qu'il faut ici séparer tout à fait. Nous ne devons pas perdre de vue que nous avons à former non pas des histologistes, mais des médecins qui ont seulement besoin d'un groupe de faits certains où ils pourront appuyer leurs connaissances physiologiques et pathologiques.

Les efforts consciencieux que j'ai faits pour essayer de retrouver aux examens quelques débris cellulaires provenant des tissus dont j'avais enseigné l'histoire, m'ont montré qu'il faut avant tout être simple et clair. On ne gagne rien à mettre

l'étudiant au courant des doutes qui assaillent l'esprit du chercheur. L'enseignement ne doit pas non plus être trop long. Aussi ai-je supprimé un tiers des cours proprement dits pour les remplacer par un enseignement plus familier.

L'histologie est basée sur des images visuelles que l'étudiant doit avoir devant les yeux. Pour cela, il faut les lui montrer souvent, sous des formes diverses, lui en expliquer le sens jusque dans le détail. La situation matérielle de notre École pratique, qui est, hélas ! d'une lamentable pauvreté, ne permet pas d'organiser, avant les exercices pratiques, les projections nécessaires pour les bien préparer. De là, l'idée de consacrer une séance sur trois à de telles explications qui ne peuvent se placer dans le cours sans en troubler l'ordonnancement.

Dans le cours lui-même, je n'entends pas vous énumérer les couches multiples examinées dans leurs moindres détails. Cette histologie stratigraphique ne sert à rien. La connaissance de la place exacte et du nombre des pierres qui constituent les murs de cette salle vous donnerait-elle une idée de sa destination? Le professeur doit mettre en relief ce qui joue un rôle ; cela seul est important. La notion de fonctionnement doit dominer l'enseignement. Ce qui ne s'y rapporte pas est secondaire.

Je tiens beaucoup à la cytologie. Ce n'est pas seulement l'alphabet nécessaire pour comprendre le reste; c'est une science générale, autant physiologique que morphologique, à laquelle se rattachent toutes les notions biologiques essentielles, depuis l'interprétation physico-chimique de la substance vivante, jusqu'à la biologie complexe des lois de l'hérédité.

Le peu de temps laissé aux étudiants par d'autres disciplines me fait réclamer que cette science d'éducation générale, mais fondamentale pour le médecin, soit enseignée dès le P. C. N., mais à la Faculté de médecine. Elle prendrait avantageusement la place de notions zoologiques trop spéciales sans doute, car je n'en ai guère retrouvé la trace dans le souvenir des élèves.

***

La recherche scientifique est tout à fait en dehors de l'enseignement et nécessite une éducation complexe.

La cytologie morphologique est une science faite — trop faite même. Il y a plus d'ouvrage aujourd'hui à critiquer les structures décrites qu'à en décrire de nouvelles. Nous sommes parvenus à la limite de ce que le microscope peut nous apprendre. Mais ce n'est pas une raison pour nous arrêter. D'autres moyens physiques peuvent nous permettre de pousser plus avant. Rien ne nous oblige à rester exclusivement des micrographes au sens étroit du mot.

Dans cette voie, il faut créer à chaque pas un outillage et des méthodes nouvelles.

L'histologie zoologique peut nous permettre, par la comparaison, l'interprétation de bien des faits encore obscurs. L'histologie comparée est une excellente méthode physiologique. Pour la pratiquer, il faut devenir zoologiste, tout en se gardant de l'esprit de détail et de catégories qu'on acquiert trop aisément en le devenant.

Tout le monde est d'accord sur le fait que l'histologie doit devenir surtout une science physiologique. Je préférerais entendre dire qu'elle doit rester l'une des sciences *biologiques* fondamentales.

On a trop longtemps, certes, accordé une place prépondérante à des détails morphologiques incertains, et, pis encore, à des théories morphologiques. Que de papier n'a-t-il pas été vainement noirci, à opposer des manières de comprendre diverses?

Dans toutes ces discussions il n'y a que de la littérature, parce que tout cela n'est pas accessible à l'expérimentation. Dans la recherche, plus encore que dans l'enseignement, la notion du fonctionnement doit dominer.

La cytologie tout entière est une science biologique basale, si elle est bien comprise; si, comme nous le disait tout à l'heure Robin, l'étude des formes ne nous sert réellement qu'à pénétrer les *actes* ou *fonctions*. Il suffira de choisir les questions auxquelles une réponse expérimentale est possible dans les conditions actuelles de la technique.

Il faudra d'ailleurs éviter avant tout d'être l'esclave de cette technique, en imaginer de nouvelles, emprunter à l'occasion celle des sciences voisines.

Nous entrevoyons aujourd'hui, parvenus aux limites extrêmes où le microscope ne nous montrera rien de plus, que d'autres méthodes physiques nous permettront de pousser plus loin l'analyse des structures et du rôle qu'elles jouent. Le microscope n'est déjà plus, ici, qu'un accessoire.

Mais si nous abordons l'étude de la physiologie cellulaire qui est le domaine essentiel de la cytologie et qu'elle ne doit céder à aucune science voisine, voici qu'il nous faut imaginer les expériences les plus imprévues, les plus éloignées des habitudes par trop routinières de la technique micrographique.

Il faudra surtout nous dépouiller de cette tournure d'esprit de spécialistes si nous voulons essayer d'aborder l'étude générale des processus cellulaires qui sont les plus universels de la matière vivante. Il ne suffira pas d'améliorer nos méthodes, de localiser les substances chimiques diverses après avoir précisé les formes; c'est un moyen, peut-être, mais certainement pas un but.

Il nous faut surtout saisir les processus généraux qui interviennent à travers les matières vivantes diverses et qui s'expliqueront non par les détails du chimisme particulier, mais par les lois générales de la physique et de la chimie physique. Ces lois jouent, quel que soit la nature particulière des êtres, si complexe d'ailleurs que nous n'espérons pas la connaître dans le détail. C'est par leur application que nous pouvons espérer comprendre la vie dans ce qu'elle a de général, et, pour parler notre langage cytologique, la vie de cette chose abstraite et essentielle que nous appelons le *protoplasma*.

Dans cette voie, les méthodes les plus imprévues, les plus indirectes, peuvent nous donner des résultats, mais l'expérimentation est avant tout nécessaire. Elle n'est pas toujours tout entière du domaine de la micrographie, et nous ne devons pas craindre de la poursuivre sur tous les terrains.

L'histologie peut encore nous servir beaucoup pour la physiologie spéciale. D'aucuns se sont efforcés de poser, à propos des structures microscopiques, des questions de fonctionnement. Ils ont essayé de créer une histo-physiologie particulière. Je remarquerai qu'elle ne peut nous intéresser que dans les cas, à vrai dire assez rares où ces questions sont expérimentalement solubles.

Dans notre domaine propre, nous avons à déterminer les propriétés spéciales des tissus divers qui expliquent sans doute bien des phénomènes physiologiques globaux. Ici encore il faut, non seulement des observations, mais de l'expérimentation. Cette voie est féconde. L'étude des cultures de tissus n'est-elle pas en train de nous révéler que les tissus divers ont des propriétés particulières plus générales et plus tenaces qu'une morphologie qui varie selon les circonstances ?

Il y a enfin toute une partie de la physiologie proprement dite où nous avons l'avantage. Plutôt que de nous poser des questions spéciales, abordons ceux des problèmes qui se posent à tous les physiologistes, où notre technique et nos habitudes d'esprit nous donnent des avantages.

Le problème de la croissance, par exemple, n'est-il pas en grande partie notre domaine? L'histologie nous donne le moyen d'en saisir le début, d'en apprécier les modalités. On ne peut le résoudre sans une étude cellulaire. Par contre, nous ne pourrons y réussir qu'en appuyant nos observations cytologiques sur l'expérimentation, et en employant parfois avec nos méthodes celles des sciences voisines.

L'observation histologique ne perd jamais rien et gagne souvent beaucoup à être appuyée par les résultats que nous apporte la balance ou le dosage chimique. Ne craignons pas de faire les expériences qu'elle nous suggère, même si elles n'ont pas besoin d'un grossissement de 500 diamètres, et ne croyons pas, pour cela, sortir de notre rôle.

⁂

Un tel programme nécessite des laboratoires outillés un peu mieux que ne le sont habituellement ceux d'histologie. On ne peut plus travailler seul, avec un microscope et un microtome. L'expérimentation nécessite généralement la collaboration de plusieurs chercheurs. Elle prend beaucoup de temps et oblige à confier à un personnel technique toute la besogne automatique, d'autant qu'elle y donne lieu abondamment. Elle nécessite enfin des animaux qu'il faut conserver, loger et nourrir. Autant de desiderata que ne peut satisfaire une organisation imaginée sous Napoléon III. Certes, on peut trouver de l'aide en dehors de l'organisme universitaire, et je compte bien sur elle. Il n'est tout de même pas mauvais de rappeler, afin qu'on se le dise, que si les laboratoires de cette Faculté ont exercé un rayonnement peut-être unique dans le monde, ils en sont aujourd'hui parmi les plus mal outillés.

C'est infiniment fâcheux ; mais il ne faut pas pour cela jeter le manche après la cognée. La science est le produit de l'intelligence et non celui du matériel.

Je me souviens d'avoir refusé, il y a déjà longtemps, d'abandonner ma médiocre installation pour un riche laboratoire d'outre-Atlantique. C'est qu'on vit sur cette rive gauche de la Seine dans un milieu unique au monde par sa fécondité en idées neuves et même par l'âpre critique qu'on y exerce souvent.

Les vieux maîtres qui y ont travaillé et pensé depuis des siècles ont laissé dans le brouillard léger qui flotte autour de la montagne sacrée je ne sais quoi de subtil que rien ne saurait remplacer et qui attirera longtemps encore ceux qui veulent connaître et élargir les essors que peut prendre la pensée des hommes.

C'est une tradition dont nous sommes dépositaires et dont il nous est impossible de nous séparer.

LE LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN DANS LES SÉQUELLES DE TRAUMATISMES CRANIENS SANS FRACTURE

PAR

H. CLAUDE, A. LAMACHE et G. DUBAR

Il y a un contraste frappant entre la richesse des symptômes subjectifs et la pauvreté des signes objectifs chez les petits traumatisés du crâne ; il est de ces blessés dont l'intensité des malaises est telle qu'elle en fait de véritables invalides au point de vue social et souvent, chez ces sujets, un examen clinique serré ne permet de rien déceler d'anormal. Au cours de la guerre, le syndrome subjectif des blessés du crâne (Pierre Marie) fut particulièrement souvent rencontré, et c'est surtout dans l'exploration du liquide céphalo-rachidien qu'on a recherché des preuves de l'organicité de ces divers troubles. L'un de nous (1), dès 1916, signalait l'existence d'hypertensions rachidiennes modérées et d'hyperalbuminose. Guillain, Sicard, Lortat-Jacob, Oppenheim (2) faisaient des constatations semblables ; enfin, dans un travail d'ensemble, Mestrezat, Bouttier et Logre (3) notaient des altérations discrètes du liquide céphalo-rachidien chez 80 p. 100 des malades suivis.

Au cours de ces dernières années, nous avons pu observer 22 cas de traumatismes craniens sans fracture suivis de troubles divers ; dans chacun de ces cas, nous avons fait porter tout particulièrement nos investigations sur le liquide céphalo-rachidien.

Chez presque tous nos malades, l'intégrité osseuse fut vérifiée à la radiographie ; il s'agissait de sujets adultes dont le traumatisme était ancien ; chez quelques-uns il remontait à deux ou trois semaines ; pour le plus grand nombre, il datait de plusieurs semaines et même de plusieurs mois ; le trauma était survenu au cours de circonstances très diverses : chute de bicyclette, d'un échafaudage ; accident d'automobile, de chemin de fer ou simple heurt de la tête au cours d'une partie de football ; dans 45 p. 100 de nos observations, il n'y avait eu aucune plaie, mais simplement de la contusion des tissus ; quand il y avait en plaies, celles-ci, superficielles, avaient toujours rapidement guéri. Les troubles subjectifs que nous avons le plus souvent rencontrés étaient, par ordre de fréquence : la céphalée, les vertiges, l'asthénie, l'insomnie, les bourdonnements d'oreille, la fatigabilité visuelle ; ce n'est qu'exceptionnellement que le traumatisme a été suivi de perte de connaissance totale ; le syndrome subjectif n'est apparu que plusieurs jours après l'accident.

L'examen chimique du liquide céphalo-rachidien a porté sur les albumines, les globulines et le sucre. L'albumine a été trouvée souvent en excédent ; chez 9 sujets, les quantités ont oscillé entre 30 et 50 centigrammes ; cette albuminose, tenace, existait encore chez un malade dont le traumatisme remontait à quatre mois ; toutefois, c'est surtout dans les premières semaines qu'elle est notable ; il nous a été possible chez trois sujets de suivre la courbe de cette albuminose et nous avons noté une courbe progressivement descendante ; c'est ainsi que lors des ponctions répétées, chacune à un mois d'intervalle, nous avons trouvé 45, 50, 40 et 30 centigrammes d'albumine. La réaction de Pandy n'a jamais permis de mettre en évidence la présence de globuline. La glycorachie, recherchée 11 fois, s'est montrée très variable ; le plus souvent (8 cas) elle a paru élevée, aux environs de 80 centigrammes ; mais nous nous refusons à donner une valeur pathologique à ces résultats ; en effet, ainsi que Mériel (4) l'a bien montré dernièrement dans sa thèse, et comme des recherches en cours à la Clinique des maladies mentales nous permettent de l'affirmer, la marge de la glycorachie normale est très étendue, variant entre 50 centigrammes et 1 gramme. Une seule hyperglycorachie nette a été constatée : le taux du sucre rachidien était à $1^{gr},10$ en dépit d'une glycémie normale.

Généralement la formule cytologique a été normale ; toutefois, chez deux traumatisés assez récents, il a été trouvé 2 et 3,5 lymphocytes par millimètre cube ; cette réaction a été transitoire, elle était disparue deux mois plus tard. Le Wassermann a été constamment négatif, de même le benjoin colloïdal.

L'exploration de la perméabilité méningée, chez 5 sujets, par l'iodure de potassium n'a permis de déceler aucun trouble fonctionnel de la barrière hémato-encéphalique.

De toutes les recherches poursuivies sur le liquide céphalo-rachidien des traumatisés, la mesure de la tension est celle qui nous a donné les résultats les plus intéressants ; normale chez 5 sujets, elle a été trouvée modifiée dans tout le

(1) H. CLAUDE, *Société de neurologie*, 6-7 avril 1926.

(2) LORTAT-JACOB, OPPENHEIM, TOURNAY, Recherches cliniques sur les suites éloignées des blessures du crâne et des commotions encéphaliques (*Rev. neurologie*, nov.-déc. 1916).

(3) MESTREZAT, BOUTTIER et LOGRE, *Académie de médecine*, 14 mai 1918.

(4) MÉRIEL, Contribution à l'étude de la glycorachie. Thèse Bordeaux, 1927.

reste de nos observations ; les modifications observées peuvent être réparties en trois catégories : hypertension, hypotension et instabilité. L'évolution de la tension a été suivie soit par des mensurations au manomètre, lors de la rachicentèse, soit par la recherche de la pression rétinienne avec l'ophtalmodynamomètre de Bailliart. L'hypertension est le signe le plus fréquemment retrouvé ; c'est une hypertension modérée oscillant entre 25 et 35 dans la position couchée ; parfois même il ne s'agit que d'hypertensions relatives ; nous en avons rapporté deux observations dans un travail antérieur (1) ; un seul malade avait une pression très élevée à 50, et le cas vaut d'être rapporté intégralement : un homme de quarante et un ans fait la nuit une chute à bicyclette, il est projeté violemment contre le sol et reste pendant quelques minutes « abasourdi » ; malgré une plaie du cuir chevelu saignant assez abondamment, il peut faire quelques centaines de mètres pour rentrer chez lui à pied. Quatre jours après l'accident, il est pris de maux de tête qui vont s'exagérant de jour en jour, puis apparaissent des vertiges ; lorsque nous le voyons quinze jours après l'accident, la plaie est cicatrisée, le malade accuse des céphalées très violentes s'exagérant par la toux, l'éternuement et les déplacements violents de la tête ; l'examen radiographique ne donne aucun renseignement, il n'y a pas de stase papillaire, mais la tension rétinienne est très élevée à 55 avec une tension artérielle à 16-10 ; la rachicentèse est refusée, et nous conseillons un traitement par les solutions glucosées concentrées en ingestion ; ce traitement améliore peu le malade qui, six jours plus tard, spontanément, réclame la ponction lombaire ; la tension rétinienne est toujours à 55, les bords papillaires sont un peu flous ; au manomètre, nous trouvons une tension à 50 ; 25 centimètres cubes de liquide sont retirés et la pression est laissée à 20 ; dès la fin de la ponction, les maux de tête sont très diminués ; dix jours plus tard, les malaises ont tendance à réapparaître, la tension rétinienne est à 45, une nouvelle rachicentèse fait baisser la pression rachidienne de 30 à 15 et, à partir de ce jour, la guérison est définitive. C'est dans ce cas que la glycorachie était à 1gr,10 ; le taux de l'albumine était de 0gr,40. Abandonnée à elle-même, l'évolution de ces hypertension est assez longue ; toutefois, dans les traumatismes légers dont nous nous occupons, elles n'ont guère de tendance spontanée à augmenter et gardent toujours des valeurs modérées. Cette hypertension, véritable méningite séreuse, relève le plus souvent d'une hypersécrétion du liquide céphalo-rachidien et, par là, elle se différencie des hypertensions consécutives aux traumatismes avec fracture, dont la pathogénie est presque toujours mécanique ; en effet, dans 75 p. 100 des cas d'hypertension, nous avons toujours dû retirer une grande quantité de liquide céphalo-rachidien pour abaisser notablement la pression, et dans 5 cas sur 8 où nous l'avons recherché le coefficient d'Ayala était élevé, oscillant entre 7 et 8 et atteignant 10 chez le malade dont l'observation a été rapportée. L'opinion de Pidoux (2) sur la physio-pathologie de ces hypertensions paraît séduisante : il s'agirait d'irritations du système méningo-plexuel par des déchets toxiques provenant soit de globulolyse légère, soit de produits lipoïdiques de désintégration nerveuse au niveau des foyers contus.

L'hypotension rachidienne est rare ; nous ne l'avons rencontrée que trois fois ; les pressions étaient respectivement de 10, 10 et 8 centimètres ; cette hypotension rachidienne était isolée, elle coïncidait avec des tensions artérielles normales et les sujets n'avaient nulle tendance à la cachexie ; chez un de ces malades, nous avons trouvé une tension rétinienne très basse, au-dessous de 30, en dépit d'une pression générale à 9,5-15,5 (Gallavardin), et cette observation est instructive à deux points de vue : elle montre le parallélisme des tensions rétinienne et rachidienne et l'indépendance en certains cas de la tension rachidienne par rapport à la tension artérielle. Leriche (3), qui s'est beaucoup occupé de ces hypotensions traumatiques, les a surtout signalées à la suite de traumas graves, ayant déterminé des lésions de l'encéphale et nécessité une trépanation, ou des fractures fermées, susceptibles de permettre l'écoulement du liquide céphalo-rachidien dans les tissus environnants. Crémieux (4), à propos des traumatismes, ne signale que les hypotensions aiguës et ne parle point des hypotensions chroniques. Leriche croit que, dans beaucoup de cas, l'hypotension est due à l'agrandissement des cavités arachnoïdiennes et il s'exprime ainsi : « Les plexus choroïdes sont réglés pour une production déterminée de liquide céphalo-rachidien et ils n'en fabriquent pas davantage par le simple fait qu'il en faudrait plus, ainsi l'hypotension s'établit. »

(1) CLAUDE, LAMACHE et DUBAR, L'hypertension relative du liquide céphalo-rachidien (*Paris médical*, n° 42, 1927).

(2) PIDOUX, Contribution à l'étude de l'hypertension post-traumatique. Thèse Alger, 1924.

(3) LERICHE, Recherches sur le mécanisme de l'hypotension et de l'hypertension du liquide céphalo-rachidien chez les jacksoniens de guerre (*Revue de chirurgie*, 1er déc. 1920).

(4) CRÉMIEUX, Considérations sur l'hypotension du liquide céphalo-rachidien. Thèse de Montpellier, 1922.

Cette pathogénie ne saurait s'appliquer aux hypotendus de notre catégorie ; il n'y a point eu perte de substance et les cavités arachnoïdiennes sont restées ce qu'elles étaient avant le trauma ; aussi ne peut-il s'agir que d'une production insuffisante de liquide céphalo-rachidien ; celle-ci est susceptible de relever de plusieurs facteurs et on ne peut que soulever des hypothèses : trouble fonctionnel du centre régulateur de la tension rachidienne, inhibition des cellules du plexus choroïde, modifications circulatoires cérébrales locales. Hypertension et hypotension sont à l'heure actuelle des faits bien connus ; à eux seuls, ils n'épuisent pas toute la pathologie de la tension céphalo-rachidienne et déjà nous avons signalé à propos des épileptiques un résumé d'observations qui nous semble légitimer l'individualisation d'un syndrome « d'instabilité de la tension céphalo-rachidienne » ; cette instabilité, nous l'avons rencontrée chez des épileptiques (1), des névropathes et enfin chez deux traumatisés craniens ; ceux-ci avaient une tension normale, mais dont il était impossible de fixer le niveau avec précision ; l'aiguille du manomètre ne restait pas immobile, se déplaçant sans cesse, montant puis descendant de trois ou quatre divisions, et cela sans aucun synchronisme avec le rythme cardiaque ; en plus de cette instabilité spontanée, on notait une amplitude de variations provoquées inaccoutumées, l'aiguille faisant de véritables bonds de 15, 20, 25 centimètres sous l'influence d'excitations extérieures modérées ; seul un déséquilibre vaso-moteur cérébral peut être à la base de ces oscillations de la pression rachidienne ; elles objectivent l'affolement circulatoire cérébral, traduction du syndrome d'instabilité vasculaire générale si bien étudié par Logre et Bouttier (2) au cours des commotions ; toutefois ce dérèglement vaso-moteur peut être uniquement local et exprimer une atteinte du système sympathique intracranien ; en effet, un de nos malades avait une pression artérielle assez stable, un pouls avec de rares variations et pourtant jamais il ne nous fut possible de prendre avec précision sa tension rachidienne. Meige, dans une intervention lors de la communication de Logre et Bouttier, avait admis cette hypothèse que parmi les troubles subjectifs des traumatisés, les céphalées paroxystiques paraissaient commandées par des modifications de l'équilibre vasculaire.

Ces modifications de la tension rachidienne des traumatisés donnent parfois aux signes subjectifs un cachet spécial ; chez les hypertendus, la céphalée est à peu près continue, mais subit des paroxysmes sous l'influence de mouvements brusques, du froid, en période digestive et dans la position couchée ; certains de ces malades préfèrent l'immobilité dans un fauteuil au repos dans la position déclive ; les hypotendus au contraire recherchent la position allongée, ils souffrent surtout aux premières heures de la matinée et l'heure du lever est particulièrement pénible, ils sont peu sensibles aux actions extérieures et supportent bien la lumière vive et le froid. Chez un des sujets à pression instable que nous avons observé, la céphalée se manifestait surtout sous forme de paroxysmes déclenchés par une fatigue, une émotion légère ; les oscillations vaso-motrices du visage étaient rapides, il y avait de la mydriase, le pouls était instable, les sudations étaient fréquentes. Il faut bien reconnaître qu'il ne s'agit dans ces faits que de nuances cliniques, incapables à elles seules de faire suspecter chez un traumatisé l'état de la tension de son liquide céphalo-rachidien, d'autant plus que chez 5 des sujets examinés, le syndrome subjectif ne s'accompagnait d'aucune modification décelable de la pression rachidienne.

De ces constatations découlent quelques résultats pratiques ; chez les sujets présentant le syndrome subjectif de Pierre Marie, à la suite d'un trauma léger, d'une commotion, l'exploration du liquide céphalo-rachidien et particulièrement de sa tension est désirable ; celle-ci, en cas de refus d'une rachicentèse, peut être évaluée assez approximativement par la mensuration de la tension rétinienne si l'on veut bien se mettre à l'abri des causes d'erreur que nous avons signalées dans un article antérieur (3). En présence d'une hypertension vraie ou relative, il faudra soustraire du liquide céphalo-rachidien par ponction lombaire ou essayer la thérapeutique par ingestion quotidienne de solutions concentrées salées ou sucrées ; cette dernière méthode nous a donné des résultats très inconstants, elle ne saurait être qu'un palliatif en l'absence de rachicentèse. L'hypotension sera combattue par l'extrait d'hypophyse, la théobromine et les injections intraveineuses répétées trois ou quatre fois de 15 centimètres cubes d'eau distillée ; mais il faut savoir que cette hypotension chronique est difficile à vaincre ; dans un cas, quoique le fait paraisse paradoxal,

(1) CLAUDE, LAMACHE et DAUSSY, Instabilité de la tension rachidienne chez les épileptiques (*Société de biologie*, 16 juin 1927).

(2) LOGRE et BOUTTIER, La tension artérielle et la vasomotricité dans les commotions et les blessures cérébro-médullaires (*Soc. de neurol.*, 6 décembre 1917).

(3) CLAUDE, LAMACHE et DUBAR, Tension rétinienne et tension du liquide céphalo-rachidien (*Encéphale*, janv. 1927).

nous avons retiré le meilleur effet de la ponction lombaire ; la soustraction de liquide céphalo-rachidien a provoqué une excitation des organes producteurs de liquide et il s'est produit en vingt-quatre heures une hypertension réactionnelle, décelée par la mesure de la pression rétinienne ; la malade, depuis un accident de chemin de fer remontant à cinq mois, souffrait d'une céphalée, d'une insomnie et d'un sentiment d'asthénie qui lui interdisait tout travail ; sa tension rachidienne était à 8 ; toutes les thérapeutiques avaient échoué, seule la rachicentèse la guérit définitivement. L'instabilité de la pression rachidienne due à des troubles vaso-moteurs paraît peu accessible au traitement ; nous avons suivi une épileptique qui avait subi un an auparavant une double sympathectomie ; nous avons pu constater en dehors des crises des oscillations considérables de l'aiguille du manomètre ; les interventions sur le sympathique ne semblent pas suffisamment au point pour produire une régulation de la circulation cérébrale ; le tartrate d'ergotamine nous paraît devoir être essayé dans ces cas.

Le liquide céphalo-rachidien présente très souvent des altérations discrètes, chez les sujets commotionnés ou ayant subi un traumatisme crânien léger ; l'albuminose n'est pas rare, mais les modifications les plus importantes et les plus fréquentes portent sur la tension rachidienne ; malheureusement, la connaissance de ces modifications, malgré l'application des méthodes thérapeutiques qu'elles comportent, n'est pas toujours suffisante pour amener une guérison définitive ; s'il est des cas où une médication appropriée amène avec la régularisation de la tension un retour à la santé, il en est d'assez nombreux dont l'amélioration n'est pas durable. Chez ces malades, le déséquilibre tensionnel n'est que le témoin d'une perturbation plus profonde qui nous échappe.

LA RÉACTION DE WEIL-FÉLIX DANS LA FIÈVRE EXANTHÉMATIQUE DE MARSEILLE ET DU LITTORAL MÉDITERRANÉEN

PAR MM.

D. OLMER et Jean OLMER

(de Marseille).

Nous avons attiré l'attention sur une infection typhoïde avec exanthème se produisant chaque été dans la région marseillaise, et qui a été également observée dans les départements du Var et des Alpes-Maritimes. Jusqu'à ce jour, l'interprétation de ces faits était difficile, toutes les recherches de laboratoire étant restées négatives. En particulier on n'avait dans aucun cas réussi à mettre en évidence la réaction de Weil-Félix, qui avait été recherchée en raison des similitudes cliniques avec le typhus exanthématique.

A l'occasion de l'épidémie de l'été dernier, nous avons voulu contrôler ces résultats (1) :

1° En utilisant des souches plus nombreuses, avec la précieuse collaboration de M. le Dr Legroux, chef de laboratoire à l'Institut Pasteur de Paris ;

2° En multipliant les prises de sang, surtout à la fin de la maladie et au début de la convalescence.

M. le Dr Legroux a examiné le sérum de six malades avec cinq souches différentes, et il a également bien voulu adresser ces souches à M. le Dr Teissonnière, directeur de l'Institut départemental de bactériologie de Marseille, qui a recherché la réaction de Weil-Félix avec le sérum de trois malades. Il s'agit au total de 9 cas pour lesquels, dans les recherches antérieures, la réaction de Weil-Félix avait été négative.

Les résultats ont été les suivants :

Dans 2 cas, l'agglutination a été positive de 1/125 à 1/1 000 : il s'agissait de malades au troisième et au quinzième jour de l'apyrexie.

Dans 1 cas, où le sang a été prélevé au moment où la température a atteint le normale (quatorzième jour de la maladie), on a obtenu une agglutination totale à 1/100, partielle à 1/200 et 1/500.

Dans 4 cas, la réaction n'a pas dépassé 1/100 : les prélèvements avaient été faits à la fin de la période d'état, et (chez un malade) au début de l'apyrexie.

Enfin, dans 2 cas où le sang avait été pris

(1) Pour le détail de ces recherches, cf. *Bulletin de l'Académie de médecine*, séance du 29 novembre 1927.

à la fin de la période d'état et un mois après l'apyrexie, on a pu mettre en évidence une agglutination à 1/50, insuffisante pour être démonstrative.

Il est à noter que ces essais ont été pratiqués avec des souches différentes : les cinq souches de l'Institut Pasteur de Paris, qui ont été également utilisées à Marseille, avec trois autres souches de laboratoire départemental. Si quatre fois l'agglutination a été positive à un taux d'au moins 1/100 avec toutes les souches, ce résultat n'a été obtenu qu'avec une ou deux souches dans les autres cas.

Nous retiendrons donc que, sur un total de 9 cas on a eu 3 agglutinations fortement positives (à plus de 1/100) avec toutes les souches, et 4 agglutinations à 1/100 avec certaines souches de *Proteus*.

Il est possible que les résultats négatifs antérieurement recueillis soient dus aux souches utilisées.

Nous pensons plutôt que nous faisions des prises de sang trop précoces. *C'est en effet lorsque le sang a été prélevé non plus à la période d'état, mais à la fin de la maladie, au moment de la défervescence et au début ou en cours de la convalescence*, que nous avons obtenu des agglutinations positives.

***

L'agglutination possible mais tardive du *Proteus* X^{19} établit un lien nouveau entre la fièvre exanthématique de notre région et le typhus exanthématique. Sans doute la réaction de Weil-Félix ne peut être considérée comme spécifique, puisque le *Proteus* X^{19} n'est pas l'agent pathogène du typhus. Elle prouve au moins que nos cas s'apparentent étroitement au typhus exanthématique, dont il semble qu'on soit autorisé à élargir les cadres.

W. Fletcher et Lesslar (1), à la suite des observations qu'ils ont recueillies en Malaisie, ont opposé au typhus des pays tempérés le typhus des Tropiques : si les symptômes et l'évolution sont les mêmes, si la réaction de Weil-Félix est positive dans les deux cas, la distinction est totale lorsqu'on envisage les faits du point de vue de l'hygiène publique ; en effet, le typhus des pays chauds n'est pas contagieux directement d'homme à homme, il ne se transmet pas par le pou et ceux qui en sont atteints peuvent être traités dans leur maison ou dans les services généraux des hôpitaux sans précaution spéciale et sans danger pour les autres.

Ces caractères sont précisément ceux de la fièvre exanthématique de notre région, qui se distingue toutefois des faits observés en Malaisie et de la maladie de Brill par la présence habituelle de l'éruption à la face, par la coexistence assez fréquente d'une escarre bien spéciale en un point variable du tégument et par l'absence habituelle de tuphos.

A côté du typhus exanthématique classique, où le réservoir de virus est l'homme et le pou l'agent exclusif de transmission, il existe donc des infections typhoïdes avec exanthème qui se rapprochent du typhus par leur évolution cyclique et certains caractères de l'éruption, et aussi assez souvent par l'agglutination du *Proteus* X^{19}. Mais ce sont des typhus des pays chauds ou de la période d'été ; le pou n'intervient pas dans leur transmission, et on a parfois trouvé un insecte piqueur (tique, acarien) qui puise le virus sur un rongeur ou sur un animal, hôte habituel des locaux habités par l'homme.

C'est dans ce dernier groupe que doit être classée la fièvre exanthématique de la région marseillaise et du littoral méditerranéen.

(1) W. FLETCHER et LESSLAR, Tropical typhus and Brill's disease (*Journal of tropical disease and Hygiene*, 15 novembre 1926).

ACTUALITÉS MÉDICALES

Cures thermales et anti-anaphylaxie.

La révélation du pouvoir anti-anaphylactique des cures thermales représente une des acquisitions les plus originales et les plus curieuses de la crénothérapie. MM. FERNAND ARLOING et MILHAUD (*Le Journal de médecine de Lyon*, 5 octobre 1927) passent successivement en revue, dans une étude d'ensemble sur ce sujet, les expériences faites, les résultats obtenus, les déductions thérapeutiques qui en découlent, puis ils cherchent à préciser le mécanisme de l'action antichoc des eaux minérales.

Certaines eaux minérales exercent une action anti-anaphylactique nette, que démontrent de nombreuses expériences concordantes. Ces mêmes eaux atténuent le pouvoir anaphylactogène de la protéine sensibilisatrice.

A ce jour, des eaux alcalines, chlorurées, bicarbonatées mixtes, carbo-gazeuses ou chlorurées sulfatées sodiques : Royat, La Bourboule, Vichy, Castona Mondariz, Calda Malavella, Solarès, Corcouts (Espagne), ont une action antichoc reconnue. L'eau ferrugineuse et carbo-gazeuse de Spa a donné également des résultats positifs. L'eau de Luchon s'est révélée désensibilisante à faibles doses peu prolongées et sans action ou au contraire capable d'exagérer les manifestations du choc à fortes doses administrées pendant vingt et un jours.

La démonstration de l'action anti-anaphylactique des eaux minérales présente un grand intérêt dans tous les syndromes classiquement rattachés à la diathèse arthritique et faits d'instabilité colloïdale, de déséquilibre vagosympathique et de troubles endocriniens variés, donc particulièrement aptes à subir les chocs. P. BLAMOUTIER.

Manifestations cérébrales de l'insuffisance ventriculaire gauche.

L'insuffisance ventriculaire gauche, quand elle se manifeste brusquement, peut donner lieu non seulement à l'œdème pulmonaire, mais encore à des symptômes cérébraux de gravité variable. DUMAS (*Le Journal de médecine de Lyon*, 20 septembre 1927) fait remarquer que l'on peut les observer dans deux conditions différentes.

Dans une première catégorie de cas, les accidents nerveux prennent le pas sur les manifestations pulmonaires qu'ils peuvent masquer complètement, et si le malade vient à succomber, on pense à une hémorragie ou à un ramollissement cérébral, jusqu'à ce que l'autopsie soit venue démontrer l'existence de l'œdème pulmonaire et de la dilatation cardiaque, en même temps que l'absence de toute hémorragie ou ramollissement cérébral.

Dans une seconde catégorie de cas, il s'agit d'accidents nerveux passagers survenant chez les hypertendus à l'occasion d'un abaissement tensionnel brusque (crises hypotensives) dus à l'insuffisance ventriculaire gauche, et associés parfois, mais non toujours, à une crise transitoire d'œdème aigu du poumon.

L'insuffisance ventriculaire gauche paraît à l'auteur bien responsable de ces accidents. De même, en effet, que le collapsus du ventricule gauche est susceptible de provoquer, en amont, de la congestion et de l'œdème dans le territoire de la circulation pulmonaire, il est capable aussi de créer, en aval, un brusque déficit circulatoire dans le domaine de la grande circulation, déficit dont le retentissement sur les fonctions cérébrales est la première en date et la principale de ses manifestations.

P. BLAMOUTIER.

De la pathogénie des céphalées secondaires de la rachianesthésie.

Par céphalées secondaires de la rachianesthésie ARNAUDET et ALBERT CRÉMIEUX (*Revue médicale de France et des colonies*, mars 1927) étudient les céphalées survenant le soir, le lendemain, ou plusieurs jours après l'intervention chirurgicale, laissant ainsi un intervalle libre au cours duquel le sujet ne ressent généralement aucun malaise.

Après avoir étudié les observations antérieures aux quatre personnelles qu'ils apportent et rappelé les données récentes sur la physio-pathologie du liquide céphalo-rachidien, les auteurs étudient la pathogénie des troubles constatés. Ils groupent sous trois chefs les mécanismes successivement invoqués : hypotension du liquide céphalo-rachidien, hypertension et réaction méningée.

Les réflexions suggérées par les diverses observations publiées et les cas rapportés par les auteurs ne leur permettent guère d'admettre que l'hypotension du liquide céphalo-rachidien puisse être la cause de beaucoup de céphalées secondaires de la rachianesthésie ; il leur semble plus logique d'incriminer avant tout les lésions toxiques des organes producteurs du liquide céphalo-rachidien, dont le syndrome clinique de réaction méningée plus ou moins discret leur paraît être l'expression.

Les auteurs se demandent même si l'hypotension elle-même ne peut être considérée comme secondaire à ce processus, à l'instar de ce qui se passe au cours de certaines crises comitiales. P. BLAMOUTIER.

Sur la rupture des pyosalpinx.

Complication peu fréquente, puisqu'elle n'a été rencontrée par Lenormant que cinq fois sur 560 salpingites opérées (LENORMANT et KAUFFMANN, *Presse médicale*, 30 juillet 1927, p. 945). Un grand nombre de cas ne sont pas publiés ; au total on en trouve 48.

Les causes habituelles sont : le traumatisme, l'effort, le travail ; mais aussi, à l'occasion, une manœuvre thérapeutique telle que ponction, incision du col, ou un examen gynécologique.

La rupture provoque dans la presque totalité des cas une péritonite généralisée. Cependant, dans deux cas, il y a eu enkystement.

Certains pyosalpinx sont aseptiques et leur rupture n'a pas de conséquences graves.

Quand le pus n'est pas stérile, la gravité varie avec le germe présent. Le gonocoque est bénin ; le staphylocoque, le bacille de Koch, le bacille d'Eberth ne sont pas particulièrement nocifs. Par contre, le colibacille seul ou associé au streptocoque donne lieu à des péritonites très graves.

Le signe physique caractéristique de la rupture d'un pyosalpinx c'est l'affaissement subit de la tumeur pré-existante, signe malheureusement rarement constaté.

Pratiquement, le diagnostic se pose entre pelvi-péritonite et péritonite vraie.

La brutalité du début, la gravité de l'état général, la petitesse du pouls font penser à un syndrome de perforation et commandent l'intervention, mais sont mis plus souvent sur le compte d'un ulcus gastrique ou duodénal, d'une appendicite que d'un pyosalpinx, à moins qu'on ait connu auparavant l'existence d'une infection péri-utérine. Tout en rapportant les accidents à la sphère génitale, on peut encore faire la confusion entre la rupture d'un pyosalpinx et celle d'une grossesse tubaire.

Le traitement chirurgical dirigé contre cet accident a consisté en : laparotomie avec drainage pur et simple treize fois ; salpingectomie unilatérale vingt-deux fois ; salpingectomie bilatérale avec conservation de l'utérus huit fois ; hystérectomie quatorze fois.

La laparotomie avec drainage pur et simple est illogique et insuffisante ; elle a donné 61 p. 100 de morta

La manœuvre thérapeutique essentielle est l'ablation de la trompe rompue.

Donc salpingectomie unilatérale s'il y a pyosalpinx unique ; si le pyosalpinx est double, salpingectomie bilatérale plus vite effectuée, moins choquante que l'hystérectomie, mais moins avantageuse au point de vue du drainage.

Or il y a ici tout avantage à drainer, et à drainer par le vagin, en faisant l'hystérectomie totale, avec cloisonnement colo-vésical.

Comme conclusion :

1° Pyosalpinx unilatéral : salpingectomie unilatérale avec drainage abdominal ;

2° Pyosalpinx bilatéral : hystérectomie totale avec drainage vaginal et cloisonnement colo-vésical, à condition que la malade soit encore en état de supporter une intervention de quelque importance.

JEAN MADIER.

Le Gérant : J.-B. BAILLIÈRE 5768-28. — CORBEIL. IMPRIMERIE CRÉTÉ.

LA SÉRO-FLOCULATION A LA RÉSORCINE ET LE DIAGNOSTIC DE LA TUBERCULOSE

PAR

CH. GERNEZ et A. BRETON
(de Lille)

Dans un travail paru dans ce même journal, MM. Goiffon et Prétet (1) ont exposé récemment leurs recherches personnelles sur la séro-floculation de Vernes dans la tuberculose. Ces auteurs ont rappelé la technique de cette réaction et ont résumé les résultats impressionnants publiés par Vernes. Nous n'insisterons pas davantage sur ces faits acquis, renvoyant le lecteur à la très intéressante publication de MM. Goiffon et Prétet. Nous rapporterons cependant ici l'essentiel de leurs conclusions, assez voisines de celles de Vernes (2) : dans les formes évolutives de la tuberculose pulmonaire, le degré photométrique serait presque toujours supérieur à 30 et très souvent supérieur à 60 ; dans les formes cliniquement stabilisées, ou guéries, le degré photométrique reviendrait à la normale ; chez les sujets normaux, il serait toujours inférieur à 30 ; chez les malades non tuberculeux, on observerait, dans 91 p. 100 des cas, une séro-floculation négative.

Depuis la publication de ce travail, plusieurs auteurs ont poursuivi des recherches analogues sur la valeur de la séro-floculation dans la tuberculose. L'un de nous (3), en collaboration avec V. Grysez, Pierret, Langeron et d'Hour, a exposé, à la Société de biologie, une étude sur la valeur comparée, comme méthode de diagnostic et de pronostic de la tuberculose pulmonaire, de la séro-floculation par la résorcine et de la réaction de fixation. Au cours de ces recherches, effectuées sur 172 sujets, le degré photométrique fut trouvé égal ou supérieur à 30 dans 85,33 p. 100 des cas de tuberculose pulmonaire ouverte, dans 40 p. 100 des cas de tuberculose pulmonaire dite fermée active, et dans 25 p. 100 des cas de tuberculose cliniquement guérie.

Chez les sujets normaux, le degré photométrique fut *constamment* inférieur à 30 et, chez divers malades non tuberculeux, il a varié entre 0 et 84, la réaction se montrant positive dans 26,2 p. 100 des cas.

Dans un autre travail (4), Hinault et Prétet apportent des conclusions favorables à la méthode de Vernes et insistent sur sa valeur pour établir le diagnostic et le pronostic de la tuberculose.

Uffoltz, enfin, dans une publication plus récente encore (5), admet que la séro-floculation traduit fidèlement l'évolution de l'infection tuberculeuse et montre tout l'intérêt pratique qu'elle peut avoir pour dépister les formes larvées comme pour surveiller l'évolution des tuberculoses confirmées.

Nous avons entrepris, depuis près de deux ans, dans le service de notre maître, M. le professeur Combemale, ainsi qu'au laboratoire de bactériologie de l'Institut Pasteur de Lille, de nombreuses recherches sur la valeur de la réaction de Vernes dans le diagnostic et le pronostic de la tuberculose. Ces recherches portent sur 338 malades que nous avons suivis nous-mêmes aux points de vue clinique, radiologique, bactériologique et sérologique. Ce sont ces recherches que nous exposons en partie dans ce travail, insistant plus particulièrement sur la valeur diagnostique de la réaction de Vernes, nous réservant d'envisager, dans une autre étude, la valeur pronostique de cette réaction.

***

Quelques causes d'erreur dans l'interprétation de la réaction de Vernes. — Il est un premier point sur lequel nous désirons attirer l'attention. Ce sont les variations du degré photométrique chez un même sujet normal, dans différentes conditions physiologiques et sous l'influence de divers facteurs, tels que l'absorption de médicaments.

Vernes insiste longuement sur certaines précautions indispensables : le sang doit être prélevé à jeun, par ponction veineuse ; le sérum, recueilli après une longue centrifugation, doit être parfaitement limpide.

L'un de nous (6) a montré récemment que des sujets sains présentant des indices optiques inférieurs à 30 donnent, après un repas riche en graisses, des index (41, 75, 94) qui auraient pu faire porter chez eux le diagnostic de tuberculose évolutive. De même, chez des tuberculeux évolutifs, des index de 54 et de 100 passent à 253 et 138, « différences très appréciables qui trouble-

(1) Tuberculose et séro-floculation par la résorcine (*Paris médical*, 9 avril 1927, p. 349-353).

(2) Travaux et Publications de l'Institut prophylactique, fasc. 4.

(3) GRYSEZ, PIERRET, LANGERON, BRETON et D'HOUR, *C. R. Société de biologie Lille*, 13 juin 1927.

(4) HINAULT et PRÉTET, *Revue de la tuberculose*, août 1927, p. 597-601.

(5) UFFOLTZ, *La Vie médicale*, 31 août 1927.

(6) A. BRETON, Influence de la digestion sur les résultats de la réaction de Vernes pour la tuberculose (*C. R. Soc. de biologie Lille*, novembre 1927).

raient l'établissement d'une courbe de tuberculométrie ».

Des examens répétés chez le même sujet nous ont permis d'établir que, pour donner des résultats valables, la réaction à la résorcine devrait être pratiquée, dans tous les cas, chez des sujets à jeun depuis quinze heures.

Des précautions analogues doivent être prises en ce qui concerne l'administration de certains médicaments (1). Si l'administration de composés calciques par la bouche ne détermine que des modifications minimes de l'index photométrique, les antithermiques, l'acide salicylique, la quinine provoquent des variations assez importantes de cet index. Il en est de même de l'iode *per os*. Nous avons observé des malades apyrétiques, stabilisés cliniquement, chez lesquels l'index s'éleva de 9 à 23, de 11 à 26, de 5 à 33, sous l'influence du traitement iodé.

Par contre, les arsenicaux : le cacodylate de soude par voie sous-cutanée, le novarsénobenzol par voie intraveineuse, n'ont pas fait varier d'une manière appréciable l'index photométrique.

Cependant il est indispensable, croyons-nous, de suspendre chez les malades toute médication, quelle qu'elle soit, avant de pratiquer la réaction de Vernes à la résorcine.

Ces faits bien établis, nous allons maintenant rapporter le résultat de nos recherches chez des sujets sains d'abord, puis chez des tuberculeux, et, enfin, chez des malades témoins non atteints de tuberculose.

***

La séro-floculation chez les sujets sains. — Nos recherches ont porté sur 32 sujets, la plupart étudiants en médecine, menant une vie active et ne présentant aucun symptôme de tuberculose. Chez tous ces sujets l'index photométrique fut inférieur à 30, sauf dans un cas où l'index était de 31, bien que l'examen clinique et radiologique ne révélât rien d'anormal. Chez 24 des sujets sains, l'index était inférieur à 10, soit 75 p. 100 de résultats nettement négatifs ; chez les 7 autres, il oscillait entre 10 et 27 (21,9 p. 100 des cas).

Il semble donc que, dans la très grande majorité (96,9 p. 100) des cas, la séro-réaction de Vernes soit négative chez les sujets sains.

***

La séro-floculation chez les tuberculeux pulmonaires. — Nos recherches ont été effectuées dans 164 cas de tuberculose pulmonaire bactériologiquement confirmée évolutive, dans 11 cas de tuberculose ouverte cliniquement guérie et chez 4 malades apyrétiques suspects de tuberculose.

Nous avons divisé nos tuberculeux évolutifs en deux classes, selon que leurs lésions s'accompagnaient d'un mauvais été général avec fièvre ou qu'elles évoluaient sans fièvre avec état général relativement satisfaisant.

Le tableau ci-dessous donne les résultats de nos observations chez ces divers malades :

	Degré photométrique					Total
	0-10	10-30	30-40	40-60	Sup. à 60	
Tuberculose évolutive pyrétique avec état général mauvais	0	2	4	13	80	99
Tuberculose apyrétique avec état général conservé	6	11	13	11	24	65
Tuberculose cliniquement guérie	6	4	1			11
Malades suspects, apyrétiques, ayant évolué favorablement	[illegible]	2				4

Nous constatons que, chez les tuberculeux évolutifs pyrétiques avec état général mauvais, la réaction de Vernes est positive dans 97 cas sur 99, c'est-à-dire dans 98 p. 100 des cas.

Chez les tuberculeux apyrétiques avec état général conservé, cette réaction est positive dans 48 cas sur 65, c'est-à-dire dans 73,8 p. 100 des cas.

La proportion globale pour les cas de tuberc...

(1) A. Breton, Influence des différentes médications sur les résultats de la réaction de Vernes pour la tuberculose (*C. R. Soc. de biologie Lille*, novembre 1927).

lose pulmonaire évolutive bactériologiquement confirmée est intermédiaire aux deux précédentes. Elle est de 88,4 p. 100.

Chez les tuberculeux cliniquement guéris, la réaction de Vernes est négative dans 91 p. 100 des cas.

Enfin, chez les malades suspects de tuberculose pulmonaire, la réaction de Vernes s'est montrée négative lorsque l'évolution a été favorable.

***

La séro-floculation chez les tuberculeux extrapulmonaires. — Nous avons étudié la séro-floculation chez 11 malades atteints de pleurésie tuberculeuse séro-fibrineuse en évolution ou guérie, chez 4 malades atteints de péritonite bacillaire, dans 1 cas de méningite tuberculeuse, dans 10 cas de tuberculose ganglionnaire et dans 5 cas de tuberculose rénale.

Le tableau ci-dessous résume les résultats de nos recherches :

Tuberculoses extrapulmonaires	Degré photométrique					Total
	0-10	10-30	30-40	40-60	Sup. à 60	
Pleurésie tuberculeuse en évolution			1	5	3	9
Pleurésie tuberculeuse guérie	2					2
Péritonite tuberculeuse en évolution	1			1	2	4
Méningite tuberculeuse					1	1
Tuberculose ganglionnaire évolutive		2	1	3		6
Tuberculose ganglionnaire guérie	1	3				4
Tuberculose rénale chirurgicalement confirmée	2			1	2	5

Nous constatons que si la tuberculose pleurale évolutive donne 100 p. 100 de réactions positives, la proportion tombe à 0 p. 100 lorsque la guérison est définitive. La péritonite tuberculeuse nous donne 3 réactions très positives sur 4 cas ; le chiffre de 10 nous a été fourni par un sujet d'état général parfait, avec phénomènes péritonitiques frustes. Dans la tuberculose ganglionnaire, les chiffres élevés ont été obtenus chez des malades dont l'état général était très déficient. Enfin, dans la tuberculose rénale, les deux chiffres inférieurs à 10 (4 et 9) concernaient cependant des formes évolutives avec bacilles de Koch dans les urines. Le nombre restreint d'observations ne nous permet pas de conclusions définitives. Il semble pourtant que, dans cette localisation tuberculeuse, la séro-réaction soit souvent inutilisable pour le diagnostic.

***

La séro-floculation chez les malades atteints d'affections non tuberculeuses. — Nos recherches à ce sujet ont été effectuées chez 94 malades, atteints d'affections aiguës ou chroniques non tuberculeuses. Nous exposerons les résultats obtenus d'abord au cours de maladies infectieuses aiguës, puis au cours de maladies chroniques.

Fièvre typhoïde. — Nous avons étudié la séro-réaction de Vernes chez 7 malades atteints de dothiénenterie, confirmée par l'hémoculture ou le séro-diagnostic. L'index photométrique a toujours été trouvé supérieur à 60, au cours de la période fébrile.

Une seule malade nous a donné le chiffre de 15. Il s'agissait d'une forme ataxo-adynamique et le sang avait été prélevé quelques heures avant la mort.

Pour les autres malades, les degrés photométriques ont oscillé entre 66 et 194. Au cours de la période fébrile, les indices varient peu chez le même malade. Nous avons obtenu chez une femme atteinte de typhoïde avec hémoculture positive les chiffres suivants : 194 au premier septénaire, 133 au deuxième, 193 au troisième 150 au quatrième, 137 au cinquième, c'est-à-dire à la période des oscillations thermiques descen-

dantes. On peut admettre que, dans la grande majorité des cas, la séro-réaction de Vernes est positive au cours de la fièvre typhoïde.

Fièvres éruptives. — Nous avons étudié la réaction de Vernes chez 4 malades atteints de *scarlatine* et chez 1 sujet atteint de *varicelle* : elle fut chaque fois positive au cours de la période fébrile.

Dans la *scarlatine*, nous avons obtenu les index 72, 74, 90 et 50 au cours de la poussée fébrile initiale. L'index diminue en général lors de la convalescence. Un malade nous a donné successivement les chiffres suivants : 90 le deuxième jour (39°,5), 57 le sixième jour (37°,4) et 28 le dix-huitième jour (guérison) ; un autre, qui avait un index de 50 le deuxième jour (39°), avait un index de 23 le dix-septième jour (guérison). Dans le troisième cas, cependant, l'index est resté élevé et atteignait encore 74 le quinzième jour sans que l'évolution ait permis de suspecter une localisation tuberculeuse surajoutée.

Dans la *varicelle*, nous avons constaté un index de 87 à la période d'éruption (38°) avec baisse progressive vers la normale au cours de la convalescence.

Septicémies. — La réaction de Vernes s'est montrée constamment positive au cours de quatre *septico-pyohémies streptococciques*. Nous avons noté les chiffres suivants : 39 dans une septicémie à streptocoques avec méningite et abcès du cervelet (*ante mortem*), 176 dans une pelvipéritonite puerpérale, 107 dans une septicémie puerpérale, 103 dans une endocardite type Osler.

Autres maladies infectieuses aiguës. — Dans le *rhumatisme articulaire aigu*, à la période d'état, nous avons toujours observé des indices photométriques élevés : dans 4 cas, les chiffres ont varié entre 59 et 84. A la convalescence, la densité optique revient progressivement vers la normale (84-22, 58-32, 59-8). Une *chorée* datant d'un mois nous a donné une densité de 54. Dans le *zona*, dont nous avons observé 6 cas apparus chez des malades en cours d'hospitalisation, les modifications de l'index optique ne se sont pas montrées considérables. Cependant, chez une tabétique, il passa de 43 à 95 ; chez un tuberculeux, de 100 à 138 ; chez une autre tuberculeuse, pas de modification appréciable ; tandis que chez une rhumatisante guérie, il y eut ascension de l'index, de 22 à 50. Nous ne tiendrons pas compte de ces six observations dans notre pourcentage, étant données les difficultés d'interprétation dues à la concomitance de deux infections.

Dans trois cas d'*oreillons*, nous n'avons pas observé d'élévation de l'index à la période fébrile. Par contre, un érysipèle de la face nous a donné un indice de 118.

Au cours de divers localisations infectieuses aiguës, la réaction de Vernes s'est montrée souvent positive, en dehors de toute évolution tuberculeuse. Nous avons obtenu 87 pour une arthrite gonococcique aiguë, 95 dans une pyodermite généralisée à staphylocoque doré, 66 au cours d'un volumineux phlegmon de l'avant-bras. Par contre, dans un cas d'annexite légère apyrétique, la densité fut de 10 ; au cours d'une amygdalite banale, elle ne dépassa pas 28.

Il semble donc que, dans les atteintes infectieuses assez sévères, on note un indice photométrique élevé.

Affections respiratoires aiguës. — Dans la *bronchite* simple, la densité optique a toujours été trouvée normale. Mais nous avons obtenu un index de 66 au cours d'une *dilatation bronchique* infectée.

A la période aiguë des *congestions pulmonaires* pneumococciques ou grippales, la réaction de Vernes s'est montrée positive à deux reprises (35, 64) ; à la convalescence, l'indice optique a été trouvé sensiblement normal dans tous les cas (5, 21, 22, 25, 21).

Syphilis. — Nous avons examiné 27 syphilitiques à diverses périodes de la maladie. Chez 19 d'entre eux, l'index oscillait entre 1 et 27. Chez 2 tabétiques, nous avons obtenu 30 et 43. Dans 3 cas de paralysie générale, 109, 68 et 69. Cinq autres paralytiques généraux avaient des indices inférieurs à 20. Une syphilis gommeuse viscérale nous a donné un index de 60. Deux syphilis secondaires avaient une densité óptique respective de 30 et de 52. Deux hérédo-syphilitiques donnèrent 4 et 14. Chez divers autres syphilitiques (aortites, cirrhose hépatique, syphilis cérébro-méningée), nous avons obtenu les indices suivants : 13, 14, 12, 22, 12, 27, 1.

En somme, la réaction de Vernes a été positive dans 29,6 p. 100 des cas de syphilis, en dehors de toute atteinte bacillaire.

Maladies du système nerveux. — Chez 3 hémiplégiques sur 5, la réaction de Vernes s'est montrée positive (31, 31, 58). Nous avons aussi obtenu un index de 31 dans un cas de tumeur cérébrale. Une parkinsonienne post-encéphalitique donna une réaction de Vernes positive à 84, sans signes d'atteinte bacillaire.

Affections cardiaques. — La séro-floculation a été recherchée chez 6 malades, dont 2 présentaient une lésion décompensée. Nous avons obtenu 2 réactions positives (50 et 35) chez ces

derniers, tandis que l'index s'est maintenu entre 7 et 26 chez les quatre autres.

Affections hépatiques. — La séro-réaction s'est montrée négative dans un cas d'ictère infectieux bénin (24), au cours d'une cirrhose veineuse (26) ; elle a été positive dans un cas de spirochétose ictéro-hémorragique grave (31), ainsi que dans un cas de cirrhose hypertrophique d'origine indéterminée (63). Nous ne tiendrons pas compte de ce dernier cas, peut-être d'origine tuberculeuse.

Divers. — Nous avons encore étudié la séro-floculation chez divers autres malades non tuberculeux. La réaction de Vernes s'est montrée négative au cours d'une entéro-colite banale (10), d'une échinococcose pulmonaire (8), d'une néphrite subaiguë apyrétique (21). Par contre, elle fut très positive dans une leucémie (114), positive dans un cas de lympho-sarcome médiastinal avec métastase hépatique (33), ainsi qu'au cours d'un cancer de l'utérus avec récidive (108) et dans un cas de lèpre (69).

AFFECTIONS NON TUBERCULEUSES	DEGRÉ PHOTOMÉTRIQUE					TOTAL
	0-10	10-30	30-40	40-60	60 et au delà	
Fièvre typhoïde		1			6	7
Scarlatine				1	3	4
Varicelle					3	4
Septicémie streptococcique			1		3	4
Rhumatisme articulaire aigu				2	2	4
Chorée				1		1
Oreillons	2	1				3
Infections locales fébriles					3	3
Infections locales guéries ou apyrétiques	1	1				2
Erysipèle					1	1
Bronchite banale	2					2
Dilatation bronchique infectée					1	1
Congestion pulmonaire aiguë			1		1	2
Congestions pulmonaires guéries ou en convalescence	1	4				5
Syphilis	11	8	2	1	5	27
Système nerveux	1	1	3	1	1	7
Cardiopathies	3	1	1	1		6
Affections hépatiques		2	1			3
Divers	2	1	1		3	7

Chez tous ces malades, l'examen clinique et radioscopique, complété parfois par l'examen nécropsique, élimina toute suspicion de tuberculose évolutive.

Le tableau de la page précédente résume nos constatations chez ces sujets atteints d'affections non tuberculeuses :

Que conclure de ces recherches?

Si nous exprimons par un pourcentage unique les réactions de Vernes positives au cours d'affections non tuberculeuses, nous obtenons la proportion de 47 sur 90, en ne tenant pas compte de nos 6 cas de zona.

C'est-à-dire que, dans l'ensemble, en dehors de toute tuberculose évolutive, la séro-floculation nous a donné 52,2 p. 100 de réactions illégitimes.

Cette proportion est beaucoup plus considérable encore si on n'envisage que les infections aiguës fébriles. Si on totalise, en effet, les résultats obtenus dans la fièvre typhoïde, les septicémies streptococciques, les fièvres éruptives, le rhumatisme articulaire aigu, les infections locales avec fièvre, les affections broncho-pulmonaires aiguës, on constate que, chez 27 malades non tuberculeux, la réaction de Vernes est positive 26 fois.

Il nous paraît légitime cependant de faire remarquer que, dans ces observations, il s'agit très souvent d'affections ayant une symptomatologie et une évolution toutes différentes de celles de la tuberculose, et pour lesquelles un diagnostic clinique est facile.

D'autre part, le chiffre de l'indice optique, au cours de ces diverses affections, baisse en général très rapidement après la période aiguë. Il y a là évidemment une évolution de l'index différente de celle qu'on observe dans la tuberculose.

Il n'en reste pas moins vrai que la réaction de Vernes ne peut rendre aucun service dans le diagnostic des rhumatismes aigus, des affections pulmonaires pyrétiques, des exanthèmes infectieux, des septicémies diverses et, semble-t-il, de la plupart des pyrexies.

***

Conclusions. — Les recherches que nous venons d'exposer et qui résument les observations de nos 338 malades nous permettent de formuler les conclusions suivantes sur la valeur de la séro-floculation à la résorcine dans le diagnostic de la tuberculose :

1° Chez les sujets sains, la réaction de Vernes est négative (densité optique inférieure à 30) dans 96,9 p. 100 des cas ;

2° Chez les tuberculeux pulmonaires évolutifs pyrétiques, avec état général altéré, elle est positive dans 98 p. 100 des cas ;

3° Chez les tuberculeux pulmonaires apyrétiques peu évolutifs avec conservation d'un bon état général, elle est positive dans 73,8 p. 100 des cas ;

4° Chez les tuberculeux pulmonaires cliniquement guéris, elle est négative dans 91 p. 100 des cas ;

5° Chez les tuberculeux à localisations extra-pulmonaires, la réaction de Vernes n'a qu'une valeur relative, sauf toutefois pour la tuberculose pleurale évolutive où elle apparaît d'une façon presque constante ;

6° Chez les malades apyrétiques, suspects de bacillose, une réaction constamment négative permet en général d'éliminer le diagnostic de tuberculose ;

7° Dans les affections non tuberculeuses et, en particulier, au cours des maladies infectieuses, la réaction de Vernes perd de sa valeur diagnostique : elle s'est montrée positive à la période aiguë de la plupart des pyrexies au cours desquelles il nous a été donné de l'étudier.

En résumé, la séro-floculation par la résorcine, lorsqu'elle est positive, apporte, en général, de sérieuses présomptions en faveur du diagnostic de tuberculose. Toutefois, les résultats qu'elle fournit devront toujours être interprétés et confrontés avec l'examen clinique. Comme le disent très justement Hinault et Prétet, il ne faut pas demander à cette réaction plus qu'elle ne peut donner.

ÉTUDE SUR LE FONCTIONNEMENT GASTRIQUE APRÈS OPÉRATION DE REICHEL-POLYA-FINSTERER POUR ULCÈRE DE L'ESTOMAC

PAR

MM. H. BÉNARD et L. BOUTTIER

Nous avons eu l'occasion d'observer un certain nombre de malades atteints d'ulcère juxta-pylorique et opérés par notre ami le Dr Bergeret suivant la technique de Reichel-Polya-Finsterer. Cette opération, qui supprime en grande partie ou même en totalité l'antre pylorique et anastomose la tranche de section gastrique avec une anse jéjunale courte, donne, comme nous avons pu le vérifier, d'excellents résultats cliniques. Elle n'est pas cependant sans modifier profondément la forme, la motricité, l'évacuation et la sécrétion gastriques : ce sont ces modifications que nous nous proposons d'envisager ici.

I. **Forme de l'estomac.** — Après l'opération de Polya, l'estomac est réduit à peu près à sa portion verticale. Son aspect à l'examen radioscopique traduit ordinairement bien cette amputation : forme en tronc de cône (Oberthür), forme en socle (observations rapportées dans la thèse de Carle). Plus rarement il reste une partie de l'antre pylorique et l'on retrouve à l'écran une ébauche de la portion horizontale. Il arrive même qu'au bout d'un certain temps, l'aspect radioscopique tende à se rapprocher de la forme d'un estomac normal, au point d'être une source d'erreur pour un observateur non prévenu.

II. **Motricité et évacuation gastriques.** — Après un premier temps de surprise de la bouche anastomotique, on observe dans la majorité des cas des contractions gastriques de forme, de fréquence et d'intensité normales, aboutissant à une évacuation par larges bouchées du repas baryté. Cette évacuation se poursuit rapidement. Très fréquemment elle est complète en une demi-heure et dépasse rarement une heure. Il est plus exceptionnel de noter une évacuation d'une durée normale ou légèrement retardée ; dans ces cas, il existe quelquefois de légers troubles digestifs.

L'anse anastomotique jéjunale est largement injectée par la substance opaque ; en règle habituelle, le passage s'effectue d'une façon discontinue à travers la bouche anastomotique qui fonctionne comme un nouveau pylore. Il nous est arrivé de voir la baryte injecter l'anse duodénale par voie rétrograde, fait déjà noté dans d'autres observations : cette anomalie ne s'accompagnait d'aucun trouble dyspeptique.

III. **Sécrétion gastrique.** — Ce point particulier nous retiendra plus longtemps. A vrai dire, les conclusions de la plupart des auteurs qui ont étudié cette question sont concordantes : la suppression de l'antre pylorique réduit considérablement ou annihile la sécrétion chlorhydrique.

« L'antrectomie, dit Oberthür dans sa thèse fort intéressante sur *la Gastrectomie dans l'ulcère de l'estomac et du duodénum*, supprime la sécrétion d'HCl libre dans la majorité des cas ; elle la diminue toujours considérablement. » Et il rappelle les résultats obtenus au cours de leurs tubages par Schür et Plaschke, Schenk et Lorenz, Smidt, Urrutia, Stein et Fried. Meyer, Brams et Graves ont étudié spécialement cette sécrétion chez





18 malades opérés par le procédé de Reichel-Polya-Finsterer, que nous avons plus particulièrement en vue. Ils ont toujours constaté l'absence d'acide chlorhydrique libre et la diminution de l'acidité totale. Moppert obtient des résultats semblables. Finsterer pense que cette achlorhydrie secondaire à la gastro-pylorectomie large constitue un grand avantage, en permettant d'éviter les rechutes de l'ulcère. Stein et Fried ont montré que la sécrétion diminuait progressivement : en général, l'acide chlorhydrique libre disparaît complètement deux mois après l'opération, la sécrétion des ferments n'est abolie qu'au bout d'un an.

Nos recherches personnelles nous ont conduits à des résultats analogues. Etudiant par la technique du repas d'Ewald le chimisme gastrique de nos opérés, nous avons constaté dans presque tous les cas une anachlorhydrie absolue :

OBSERVATIONS. — A..., quatre ans après gastrectomie faite à Bordeaux.

A jeun : estomac vide.

Soixante minutes après repas d'Ewald : Volume : 50 centimètres cubes (gros fragments alimentaires non digérés). A = 0,58 ; H = 0.

S..., quatre mois après Polya (Dr Bergeret).

A jeun : estomac vide.

Soixante minutes après repas d'Ewald. Volume : 60 centimètres cubes. A = 1,17 ; H = 0 ; Mett = 0.

L..., (Polya, Dr Bergeret).

A jeun : 18 centimètres cubes. A = 0,55 ; H = 0.

Soixante minutes après repas d'Ewald : 20 centimètres cubes. A = 0,25 ; H = 0.

D..., quatre mois après Polya (Dr Bergeret).

A jeun : 20 centimètres cubes. A = 0,1 ; H = 0.

Soixante minutes après repas d'Ewald : 50 centimètres cubes. A = 0,1 ; H = 0.

Mme R..., sept mois après Polya (Dr Bergeret).

A jeun : 22 centimètres cubes. A = 0,22 ; H = 0. Mett. 2 millimètres.

Soixante minutes après repas d'Ewald : 64 centimètres cubes. A = 1,24 ; H = 0,8. Mett. : 3mm,5.



Ainsi, sur cinq tubages, nous trouvons quatre fois H = 0 et A faible, de 0,1 à 1,17. Dans un seul cas, l'acidité chlorhydrique atteint 0,8 p. 1000. L'activité peptique est nulle dans les liquides achlorhydriques ; elle a pu être décelée dans le suc gastrique contenant de l'acide chlorhydrique libre. Dans les liquides retirés dans ces conditions, la présence de bile est habituelle.



Les données du repas d'épreuve concordent donc avec celles de la radioscopie pour montrer qu'à la suite de l'opération de Polya, la portion non réséquée de l'estomac a un rôle pratiquement nul dans la digestion.

Est-ce à dire cependant que ce reliquat de muqueuse gastrique soit désormais incapable de toute sécrétion ? Pareille conclusion serait en désaccord avec les données de l'histo-physiologie, qui nous représente la sécrétion chlorhydrique comme l'apanage des *cellules bordantes*, c'est-à-dire des *glandes fundiques* respectées par l'opération de Polya.

En fait, comme nous avons pu nous en rendre compte, ces glandes fundiques sont encore capables de sécréter abondamment si, au lieu du repas d'épreuve, on utilise comme excitant gastrique l'*injection sous-cutanée d'histamine*.

Soumettant nos opérés à l'action de l'histamine, suivant la méthode proposée pour la première fois par Carnot et Libert, nous avons toujours obtenu — contrairement à ce que nous avait donné le repas d'épreuve — une *importante sécrétion fortement chlorhydrique et peptique*. Non seulement la sécrétion gastrique est encore possible, mais par son volume et son taux d'acidité, la sécrétion ainsi obtenue égale celle du même sujet en pleine évolution d'ulcère, avant l'opération.

C'est ce qui ressort nettement des deux observations suivantes :

B..., *avant l'opération* :

A jeun : 400 centimètres cubes de liquide sanglant. A = 3,57 ; = H. 3,21

Soixante minutes après histamine : 345 centimètres cubes. A = 3,94 ; H = 3,5.

Après l'opération (Polya, par le Dr Bergeret).

A jeun : 125 centimètres cubes de liquide bilieux. A = 0,57 ; H = 0.

Soixante minutes après histamine : 320 centimètres cubes. A max. : 4,43 ; H max. = 3,8.

L..., *avant l'opération* :

A jeun : 20 centimètres cubes. A = 1,4 ; H = 0,73.

Après histamine, en soixante minutes : 165 centimètres cubes. A max. = 3,8 ; H max. = 3,5 ; Mett. : 8 millimètres.

Après l'opération (Polya, par le Dr Bergeret).

A jeun : 15 centimètres cubes. A = 1,89 ; H = 1,16.

Après histamine, en soixante minutes : 120 centimètres cubes. A = 4,16 ; H = 3,65 ; Mett. : 10 millimètres.

Dans ces deux cas, non seulement la concentration en acide chlorhydrique libre n'a pas diminué après l'opération, mais on note plutôt une augmentation.



Ces résultats curieux nous paraissent susceptibles d'éclairer la question du fonctionnement gastrique après Polya et de corroborer en même temps certaines opinions sur le mécanisme excito-sécrétoire de l'estomac.

Nous avons en effet à expliquer deux faits en apparence contradictoires : d'une part l'*absence de sécrétion à la suite du repas d'épreuve* chez les anciens opérés suivant la technique de Polya, et d'autre part la *réponse positive à l'histamine*, normale ou forte chez les mêmes sujets.

Par quel mécanisme intervient l'amputation de l'antre pylorique pour inhiber la sécrétion acide du reste de l'estomac? On ne saurait admettre que le reflux de bile dans le milieu gastrique suffise à neutraliser entièrement l'acide chlorhydrique. Chez les sujets qui ont subi une simple gastro-entérostomie, sans résection gastrique, le reflux de bile se produit fréquemment et n'entraîne pas habituellement la disparition complète de l'acide chlorhydrique libre, qu'on retrouve dans une proportion importante d'examens.

Serait-ce par les sections nerveuses qu'elle comporte, que la gastrectomie partielle entraverait gravement la sécrétion gastrique? Mais la section, non plus que l'irritation des nombreux filets nerveux qui gagnent l'estomac, ne suffit pour supprimer la sécrétion, car celle-ci persiste après énervation expérimentale ou opératoire.

Il est plus logique d'attribuer à la disparition

même de l'antre pylorique l'inefficacité sécrétoire du repas d'épreuve chez les sujets opérés à la Polya.

De nombreux physiologistes admettent en effet, à la suite de Pawlof, que l'acte de la sécrétion gastrique s'effectue en deux temps : le premier de ces temps est une *sécrétion psychique*, fonction du goût, qui assure la digestion des aliments ingérés et déclenche à son tour, de concert avec ces derniers et par l'intermédiaire de leurs produits solubles, le second temps ou *sécrétion proprement dite*.

Or il semble bien, comme y a insisté récemment Lewisohn, que l'antre pylorique soit utile, sinon indispensable, pour la mise en jeu de ce second temps de l'acte sécrétoire. C'est grâce au pylore et à l'antre pylorique que les aliments peuvent séjourner un temps suffisant dans l'estomac pour subir l'effet du suc psychique et intervenir à leur tour, par leur contact et leurs produits solubles. C'est au niveau même de la muqueuse antro-pylorique que prennent naissance les actions réflexes ou que s'élaborent les *hormones* dont l'intervention secondaire commande la sécrétion proprement dite.

La réalité de ces hormones d'origine antro-pylorique ressort nettement des expériences de Ivy, Lim et Mc Carthy. Transplantant, chez une chienne, sous la peau de la région mammaire, une petite poche gastrique qu'ils privent secondairement de ses connexions nerveuses, ces auteurs ont vu la sécrétion s'établir dans cet estomac artificiel aussi bien après l'ingestion d'un repas dans l'estomac véritable qu'à la suite de l'injection d'extrait de muqueuse pylorique (gastrine) ou d'histamine.

On conçoit dès lors que l'amputation de la région pylorique compromette gravement la sécrétion consécutive au repas d'épreuve, tout en laissant subsister la sécrétion par l'histamine. Celle-ci agit à la façon d'une hormone, et l'estomac de Polya, privé des hormones naturelles que ne peut plus produire le repas d'épreuve, obéit encore aux hormones artificielles, autrement dit à l'histamine.

* * *

Il n'en est pas moins vrai que, si l'histamine nous permet de prouver la capacité sécrétoire de l'estomac chez les pylorectomisés, le repas d'épreuve, ne l'oublions pas, se rapproche davantage des conditions physiologiques habituelles. Le temps gastrique de la digestion se réduit donc chez ces opérés à fort peu de chose ; mais l'absence à peu près constante de troubles digestifs ne saurait nous surprendre ; elle confirme cette notion bien connue, que le rôle de l'estomac dans la digestion n'a rien d'absolument indispensable ; la suppléance des autres glandes digestives est suffisamment efficace.

En particulier, la sécrétion pancréatique paraît normale, malgré la faible acidité du contenu gastrique au moment de son évacuation. L'activité des ferments pancréatiques a même paru augmentée à quelques auteurs (Pauchet, Stein et Fried). Toutefois, dans de rares cas, il existe après Polya une légère tendance à la diarrhée, qui peut être due à une insuffisance de la digestion pancréatique. Mais il est difficile d'obtenir des précisions à cet égard ; les obstacles déjà grands que l'on rencontre dans l'étude des ferments pancréatiques chez les sujets normaux sont encore bien plus considérables à la suite d'une opération comme le Polya. L'extrémité du tube d'Einhorn ne peut être conduite au contact de l'ampoule de Vater, et des recherches effectuées sur les liquides reflués dans l'estomac ou retirés de l'anse jéjunale anastomotique ne peuvent conduire à des conclusions bien précises.

Du moins l'examen clinique des opérés que nous avons pu suivre nous a convaincus que les résultats fonctionnels de cette intervention dans la cure radicale de l'ulcus juxta-pylorique sont, dans la plupart des cas, excellents et en général supérieurs à ceux de la simple gastro-entérostomie.

SUR UNE FORME SPÉCIALE D'APHASIE AMNÉSIQUE PREMIER SIGNE D'UNE LÉSION CÉRÉBRALE EN FOYER

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU DIAGNOSTIC DE L'APHASIE ET DE CERTAINS TROUBLES MENTAUX

PAR

J.-A. CHAVANY et A. BÉRARD-DELLESTABLE

Il n'est pas rare en pratique que le médecin, en présence d'un malade atteint d'aphasie par lésion cérébrale en foyer, soit dérouté et porte le diagnostic de trouble mental de nature variable suivant les cas. L'erreur est surtout commise lorsqu'il s'agit de malades présentant de l'aphasie de Wernicke ; de tels sujets, en effet, peuvent ne pas être hémiplégiques, ils parlent, ils articulent bien les mots ; ils sont même souvent

bavards, logorrhéiques, et quand ils ne sont pas trop touchés ils suivent assez facilement — en apparence tout au moins — une conversation simple. Au cours d'un examen sommaire on s'aperçoit vite cependant que l'élocution n'est pas parfaite ; le malade cherche ses mots, trouve avec peine le mot approprié, emploie un mot pour l'autre, construit mal ses phrases : tout cela paraît singulier et l'affaiblissement intellectuel, les troubles de la mémoire, la notion d'âge aidant, on porte souvent le diagnostic de démence sénile ou autre.

Il suffirait cependant d'un examen un peu plus méthodique pour se rendre compte que l'on est en présence d'un aphasique. Par la simple épreuve de la dénomination des objets, très rapidement on orienterait le diagnostic ; on s'apercevrait alors, au cours de cette épreuve, que le malade présente souvent de l'intoxication par le mot, de la paraphasie, etc. On renforcerait sa conviction en remarquant que, s'il exécute parfois correctement les ordres simples ou demi-compliqués, il se trompe presque toujours dans l'exécution des ordres compliqués (épreuve des trois papiers, par exemple). En lui présentant un journal, on se rendrait compte que la lecture est le plus souvent impossible, ou bien, si elle paraît possible, que le malade n'a ni compris, ni retenu ce qu'il a lu ; en cherchant à le faire écrire, on enregistrerait des perturbations grossières de l'écriture. Enfin, en analysant son amnésie, on noterait qu'elle porte surtout sur les notions didactiquement apprises (calcul, histoire, géographie) et non pas sur l'ensemble des souvenirs mémoriaux affectifs ou autres, comme dans d'autres variétés d'amnésie.

Le hasard de la clinique vient de nous permettre d'observer coup sur coup deux cas dont nous rapportons plus loin les observations détaillées. Ces deux cas, à peu près superposables l'un à l'autre, nous ont surtout frappés par l'intensité des perturbations mnésiques caractérisées dans l'un comme dans l'autre cas par la perte complète du vocabulaire. Dans les deux cas, le symptôme majeur (il est toujours prudent de ne pas dire unique en matière d'aphasie) consistait dans l'impossibilité absolue dans laquelle se trouvaient nos deux malades de pouvoir dénommer les objets qu'on leur présentait. Ils avaient perdu la mémoire des mots : l'objet n'évoquait plus le mot.

Il paraît s'agir d'une aphasie d'évocation : cette variété d'aphasie a été décrite par Pitres sous le nom d'*aphasie amnésique*. Cet auteur a distingué trois variétés d'aphasie amnésique :

1° Dans la première variété, c'est le vocabulaire qui est touché, et, comme il arrive toujours en pareille occurrence, c'est sur les substantifs que porte surtout le déficit, les verbes étant, dans la règle, relativement conservés, car ils sont moins nombreux et ont beaucoup de synonymes.

2° Dans la seconde variété, ce sont moins les mots qui sont perdus que la façon de les disposer en phrases. On dit qu'il y a aggrammatisme ; cette modalité se voit surtout dans l'aphasie de Broca : c'est le parler petit nègre.

3° Dans la troisième variété, il y a oubli d'une des formes du langage, d'une langue étrangère par exemple.

C'est dans le cadre de la première variété que semblent rentrer nos deux cas cliniques personnels et aussi un cas anatomo-clinique que l'un de nous a observé avec son regretté maître Charles Foix en 1926, à l'hospice d'Ivry, alors qu'il était son chef de laboratoire. Mais, fait très important que nous voulons mettre dès l'abord en valeur, alors que dans la règle cette aphasie amnésique se manifeste comme un reliquat d'aphasie de Wernicke, chez nos sujets, c'est absolument le contraire, elle constitue le premier symptôme de la maladie.

Nous allons rapporter successivement nos deux observations cliniques puis notre cas anatomo-clinique.

OBSERVATION I. — Mme L..., âgée de cinquante-huit ans. Sans antécédents personnels ou héréditaires notables, bien portante jusqu'au 15 janvier 1927, fait à cette époque une petite maladie étiquetée grippe avec un peu de fièvre et une toux légère ; elle vaque cependant à ses occupations sans garder la chambre.

Le 22 janvier 1927 elle paraît bizarre à son entourage ; dans son salon, elle ne reconnaît pas les objets qui lui sont familiers, s'en étonne d'abord, puis s'en irrite. Dès ce moment ce fait frappe la famille, qui croit à un trouble mental.

Le 23 janvier 1927, l'un de nous voit la malade chez elle ; elle ne garde cependant pas le lit. Elle nous reconnaît facilement, très présente en apparence. Nous sommes cependant frappé par un aspect spécial du regard qui est plus brillant que de coutume et lui donne un air à la fois égaré et énervé. Cet état d'énervement se traduit par une volubilité marquée de la parole, qui s'effectue d'ailleurs sans aucune espèce de dysarthrie ni d'achoppement. La malade ponctue de nombreux gestes chacune de ses phrases ; ces phrases de thème banal sont bien construites, il n'y a pas d'aggrammatisme, verbes et substantifs sont bien à leur place ; les idées qu'elles expriment sont simples, non entachées d'éléments fabulants ou délirants. La malade suit la conversation, répond aux questions précises et nettes qu'on lui pose. Il convient cependant de diriger l'interrogatoire et l'examen avec vigueur, car la malade, on le sent, se laisserait facilement distraire et réagirait de façon incorrecte aux questions et aux ordres ; on a l'impression d'une certaine passivité cérébrale qu'il faut vaincre. Elle rit souvent au cours de l'entretien, d'ordinaire sans motif, sans que ce rire présente un caractère nettement spasmodique. Elle apparaît

euphorique, ne se plaint en aucune sorte et s'étonne même qu'on demande à l'examiner. Cependant cet examen fournit des renseignements très intéressants :

Au point de vue aphasique :

La malade est incapable de dénommer les objets que nous lui présentons, même les plus usuels, une montre, des clefs, des ciseaux, un crayon, un couteau ; elle les prend dans la main, les retourne comme une chose inconnue d'elle, ne semble pas faire l'effort que font certains aphasiques pour retrouver le mot ; elle nous rend les objets en riant et sans rien dire. Tel est le phénomène saillant de son aphasie ; *ce trouble de l'élaboration du langage est véritablement très gros.* Nous n'avons noté ni intoxication par le mot, ni paraphasie. La parole répétée s'effectue normalement. *Les troubles de la perception du langage sont beaucoup moins marqués* ; la malade exécute correctement les ordres simples et les ordres demi-compliqués, mais elle se trompe dans l'épreuve des trois papiers et rit de son erreur. Elle reconnaît quelques airs de musique que nous lui sifflons. Elle écrit correctement et lit de même les gros et les petits caractères d'un journal que nous lui présentons ; mais après lui avoir fait lire un paragraphe, si on lui demande ce qu'elle a lu, elle est incapable de le résumer et dit : « Je ne me souviens plus, cela n'avait pas grande importance. » Par contre, *l'élément amnésique intellectuel est ici très net* ; la malade ne sait plus quelle est la capitale de l'Angleterre, de l'Allemagne, est incapable de nous citer un nom d'ancien président de la République ; elle se trompe dans le calcul (addition, soustraction), a oublié sa table de multiplication. Cependant elle se souvient de ce qu'elle a fait la veille, reconnaît et parle sans se tromper de toute sa famille et évoque son passé facilement et sans erreur. Signalons enfin qu'en passant d'une pièce à l'autre de son appartement elle paraît hésiter comme si elle n'était pas chez elle ; nous reviendrons plus loin sur la valeur de ce signe. De l'étude succincte de l'élément aphasique, deux points se détachent nettement : la perte du vocabulaire et les troubles mémoriaux, ces derniers pouvant être pris pour de la confusion mentale.

Par ailleurs, pas d'aphasie idéo-motrice, ni idéatoire.

Au point de vue neurologique :

Il n'existe aucune ébauche de paralysie ni du côté de la face, ni du côté des membres. Les réflexes tendineux sont normaux et égaux des deux côtés. Pas de clonus. Cependant le signe de Babinski existe à droite. Pas de troubles cérébelleux. Aucun vertige ni trouble de l'équilibre. Aucun phénomène excito-moteur. Pas de troubles de la sensibilité. Rien du côté de la vue ; pas d'hémianopsie ; pas de signe d'Argyll.

Au point de vue général :

Poumons et cœur normaux. Pas d'aortite. Pas d'athérome artériel notable. Tension artérielle 14-9 au Vaquez.

Dès ce premier examen nous portons le diagnostic de phénomènes aphasiques dus à des troubles circulatoires (oblitération ou spasme) dans le territoire de l'artère sylvienne gauche, ces troubles pouvant servir d'amorce à un ramollissement cérébral ; c'est pourquoi nous réservons fortement le pronostic même immédiat. Nous prescrivons le repos absolu, un lavement purgatif, la solution de trinitrine.

Les jours suivants la malade dort mal, a des cauchemars avec hallucinations visuelles, appelle à l'aide, etc. Malgré notre conseil, elle se lève dans la journée et ne paraît en aucune façon paralysée des membres. Cependant, le 25 janvier au soir, la malade éprouve des difficultés pour parler, sa bouche se dévie.

Le 26 janvier à 18 heures nous revoyons la malade ; quoique couchée, elle a toujours sa pleine connaissance. Elle présente cependant une paralysie faciale droite très nette d'origine centrale sans signes du côté des membres ; sa parole est beaucoup moins aisée que le 23, elle accroche aux mots d'épreuve. L'examen au point de vue de l'aphasie est analogue à l'examen précédent, décelant toujours la dissociation très nette entre la grande intensité des troubles amnésiques (oubli du vocabulaire) et l'atteinte très légère des phénomènes de perception ; il s'y est surajouté seulement les troubles arthriques que nous venons de signaler. Sur l'insistance d'un médecin ami de la famille, nous pratiquons une émission sanguine légère : 150 grammes (Bordet-Wassermann négatif ; urée 0gr,35). Quoique l'état ne paraisse pas alarmant, nous sommes frappés lorsque nous quittons la malade par la rapidité des mouvements respiratoires et la sécheresse de la langue.

A 19 h. 30, la malade tombe brusquement dans un coma qui se complète au cours de la nuit.

Le 27 janvier au matin, nous constatons un carus complet avec déviation conjuguée de la tête et des yeux vers la droite. Paralysie complète sans contracture prédominant surtout à droite. La malade ne sent plus le pincement. Les réflexes tendineux existent ; pas de réflexes d'automatisme. Incontinence des sphincters.

La malade décède le soir même.

Obs. II. — M. K..., âgé de soixante-huit ans.

Le 28 janvier 1927, est pris brusquement au cours de son travail d'un état vertigineux qui l'oblige à cesser ses occupations et à rentrer chez lui. Ne se sentant pas à son aise, il se couche dès son arrivée, dort bien dans la nuit qui suit et le lendemain se purge. L'un de nous est appelé le 30 janvier, car sa femme s'est aperçue que depuis son indisposition il n'était plus normal et paraît à certains moments égaré, ne se rendant pas bien compte de ce qu'il fait.

Le 31 janvier 1927, nous voyons le malade et nous pratiquons un examen complet, tant organique que psychique. Il est couché dans son lit, car il a depuis trois jours des éblouissements avec sensation de dérobement des jambes. Il n'a pas perdu connaissance, mais il présente cet état d'obnubilation légère sur lequel nous insisterons plus loin et que nous considérons comme l'indice de la constitution d'une lésion cérébrale en foyer. Il répond exactement aux questions qu'on lui pose, mais sans fermeté ni conviction et paraît ennuyé qu'on le dérange pour l'examiner. Lui-même n'amorce jamais la conversation, et quand on cesse de l'interroger il paraît tomber dans une sorte de « rêverie intérieure » dont on ne le tire que par des interpellations brusques. Cependant on ne peut parler de coma même vigil. D'un examen superficiel on pourrait conclure que K... a toute sa lucidité. L'examen détaillé met en lumière les faits suivants :

Au point de vue aphasique :

K... présente, comme la malade précédente, la même incapacité de dénommer les objets les plus usuels : couteau, fourchette, verre, mouchoir, etc., mais, contrairement à la malade précédente, K... sait à quoi ces objets servent : avec le verre il fait le geste de boire, avec le tire-bouchon celui de déboucher une bouteille ; *il est seulement incapable d'évoquer le mot.* Il parle facilement sans achopper et ne présente pas de dysarthrie. Les ordres simples et même compliqués (épreuve des trois papiers) sont correctement exécutés. Il écrit correctement, lit de même, mais n'a pas retenu ce qu'il a lu. Il se trompe dans le calcul (addition, soustraction) et a oublié sa table de

umltiplication. Le souvenir des notions didactiquement apprises est mieux conservé que chez notre première malade. Il reconnaît parfaitement son entourage et ne présente aucun trouble de la notion d'orientation dans le temps et dans l'espace.

Pas d'apraxie.

Au point de vue neurologique:

Pas de paralysie du côté des membres ni de la face. Réflexes tendineux plus vifs à droite qu'à gauche. Signe de Babinski à droite. Pas d'hémianopsie ; pas de signe d'Argyll.

Au point de vue général:

Léger souffle d'aortite. Artères dures en tuyau de pipe. Tension artérielle 18-10 au Vaquez. Bordet-Wassermann négatif dans le sang. Urée sanguine 0gr,30.

Dans les jours suivants, sans aggravation de l'état général, le syndrome d'aphasie de Wernicke se complète avec un léger degré d'apraxie idéo-motrice. Apparaissent en même temps une hémiplegie modérée avec prédominance sur le membre supérieur droit et une paralysie faciale droite de type central qui rétrocède au bout de quelques jours.

Le malade décède en juillet à la suite d'un nouvel ictus que nous n'avons pas observé.

Obs. III (résumée) Mme J..., soixante-dix-sept ans, hospitalisée aux Incurables à Ivry, dans le service de notre maître Ch. Foix.

Le 31 juillet 1926, la malade est prise brusquement de troubles de la parole et de phénomènes paralytiques du côté droit avec paralysie faciale droite, sans perte de connaissance.

Le 1er août 1926, la paralysie faciale a retroeédé, il persiste un certain degré de monoplégie brachiale droite, mais ce qui domine *c'est la déficience de la dénomination des objets.* Aucun trouble de la prononciation. Compréhension des ordres simples et demi-compliqués. La malade ne peut pas lire et l'écriture paraît impossible. Il semble exister en outre une apraxie idéo-motrice nette. L'hémianopsie ne peut être mise en évidence.

Le 2 août, la malade présente de 9 h. 30 à 11 heures du matin des secousses continues de la face et du membre supérieur droit. A la suite de cela, son aphasie semble avoir augmenté, notamment en ce qui concerne la parole, qui est devenue plus pénible. La déviation de la face est maintenant très nette avec phénomène du facial positif à droite. Il existe une difficulté très notable à mouvoir le membre inférieur droit. Signe de Babinski extrêmement net à droite.

Décès le lendemain.

A l'autopsie, on note extérieurement sur le cerveau gauche un gros foyer de ramollissement récent commençant à partir de Fa, frappant Pa, tout le lobe pariétal jusqu'au pli courbe et seulement la partie postérieure du lobe temporal; les territoires de l'orbito-frontale externe et de la temporale antérieure paraissent respectés.

Le cerveau coupé, on constate que Fa et que Pa sont beaucoup moins touchés qu'il ne paraissait extérieurement et que le ramollissement proprement dit paraît se limiter au territoire postérieur de l'artère sylvienne; cependant, sur une coupe plus supérieure passant à 1 centimètre au-dessus de la précédente, on voit le ramollissement empiéter largement en avant, débordant jusqu'en Fa et touchant le fond du sillon rolandique.

L'observation de ces trois malades, des deux premiers surtout que nous avons suivis plus minutieusement, nous a suggéré un certain nombre de réflexions que nous allons rapporter maintenant, réflexions qui ont trait à la clinique, au diagnostic et au pronostic.

Nos deux premiers malades se présentaient à l'entourage d'abord, au médecin ensuite, comme des mentaux ; de fait, cette impossibilité d'évocation du nom des objets, voire même de leur usage, les rendait particulièrement bizarres. Elle les faisait ressembler, à une analyse superficielle, à des confus ou même à des déments, tournant et retournant un objet dans leurs mains, en disant : « C'est drôle, je ne sais pas. » Ce trouble de l'évocation des mots, si net, si précis quand on l'analyse méthodiquement, peut ne pas sauter aux yeux au premier abord ; il faut y penser, montrer divers objets au malade pour bien le mettre en relief et comprendre alors que c'est autour de lui qu'est centrée la pseudo-affection mentale.

D'autres signes contribuent à faire errer le diagnostic : l'absence de perte de connaissance plus ou moins accentuée, si caractéristique des lésions en foyer d'origine cérébrale, l'absence dans deux de nos cas de tout symptôme moteur du côté des membres.

Mais si la perte de conscience n'existe pas à proprement parler, on note cependant *un état léger d'obnubilation qui est très spécial* et que nous avons rencontré fréquemment dans la période de début de toute lésion en foyer du cerveau (se produisant en un point quelconque du parenchyme cérébral). Cet état, aisé à reconnaître lorsqu'on l'a vu plusieurs fois, prête mal à la description, car il est surtout fait de nuances assez fines. En apparence, les malades semblent présents; ils ont l'air de suivre normalement la conversation et de s'intéresser aux choses et aux gens qui les entourent. Si l'on fait bien attention, on s'aperçoit cependant qu'on est obligé, pour procéder à leur interrogatoire et à leur examen, de parler fort et de s'exprimer en phrases brèves et impératives, sans quoi on n'obtient pas de réponse. On paraît se trouver en présence d'un certain *état de passivité mentale.* De tels sujets semblent attacher très peu d'importance à l'examen qu'on leur fait subir et s'y prêtent plutôt par courtoisie que par véritable intérêt. Cela leur donne une allure distante, lointaine, un air indifférent ; ils paraissent poursuivre un « rêve intérieur » dont ils ne nous savent pas gré de les tirer. Il s'installe chez eux une sorte de torpeur mentale apparente analogue à celle du malade qui vient de recevoir une injection de morphine. Cet état d'obnubilation se peint déjà sur leur visage, dont la physionomie apparaît

distraite, voire égarée. La mimique psychique ou mieux psycho-syncinétique, comme l'appellent MM. Foix et Nicolesco, ne joue plus parce qu'il ne se passe rien ou probablement peu de chose dans leur tréfond psychique. Le terme d'*obnubilation* au sens littéral du mot (entouré de nuages) nous paraît le plus approprié pour caractériser cet état mental particulier.

Chez notre première malade il existait même un certain degré de désorientation dans l'espace, puisqu'en passant d'une pièce à l'autre de son appartement elle paraissait hésiter comme si elle n'était pas chez elle : on comprend dans ces conditions qu'on puisse parler de confusion mentale légère.

L'intrication dans nos deux premiers cas de ces deux ordres de troubles : phénomènes aphasiques d'une part portant sur la reconnaissance des objets, phénomènes d'obnubilation légère d'autre part, survenant d'une façon brusque et inopinée, peut en imposer pour un accès banal de *confusion mentale*. Mais dans la confusion mentale les troubles de la perception et de la reconnaissance portent sur les lieux, le temps, les personnes et les choses ; le malade ne sait pas où il est, il ne reconnaît pas les personnes qui l'entourent (même ses parents), il se trompe grossièrement sur l'usage des objets qui l'entourent. Des troubles aussi grossiers ne se voient, quand il s'agit d'aphasie, que dans une variété tout à fait spéciale d'aphasie idéatoire dénommée à juste titre aphasie pseudo-démentielle. On note enfin dans la confusion mentale vraie une incohérence de la mémoire et de l'idéation que l'on n'enregistre pas dans les cas qui nous occupent. Enfin l'activité générale désordonnée du confus s'oppose dans une certaine mesure à la passivité intellectuelle de nos malades.

La connaissance de faits tels que ceux que nous rapportons a une importance pratique considérable, car en présence d'une telle symptomatologie survenant brusquement chez un sujet déjà âgé, il y a lieu de *réserver le pronostic* que l'on porte. Si l'on fait en effet le diagnostic de confusion mentale plus ou moins accusée, on est en droit d'être optimiste et de parler de possibilité de guérison. Si l'on se range, comme nous l'avons fait à juste titre, à l'hypothèse d'un début de lésion cérébrale en foyer, il en est tout autrement. En effet, dès qu'une lésion cérébrale s'amorce, malgré le traitement que l'on doit instituer (immobilisation absolue, sinapisation des membres inférieurs, lavement purgatif, administration *per os* de trinitrine ou de benzoate de benzyle), il est impossible dans les premiers jours d'en prévoir d'une part l'étendue, d'autre part la rapidité d'évolution, le malade pouvant passer d'un instant à l'autre de l'état d'obnubilation que nous avons décrit plus haut dans le coma complet : d'où la grande réserve dans le pronostic, surtout lorsqu'il s'agit de sujets artérioscléreux (1), que la tension artérielle soit normale ou élevée. Dans deux circonstances cependant, le pronostic pourra être moins sombre (avec d'ailleurs toutes les réserves d'usage) :

a. Si le malade est un cardiaque avec œdèmes (en période de décompensation), il peut s'agir de troubles circulatoires cérébraux, améliorables alors par l'émission sanguine et la médication digitalique ;

b. Si le sujet est un urémique avec ou sans hypertension artérielle.

Dans ces deux cas on assiste parfois, mais non toujours, à des épisodes aphasiques transitoires qui peuvent s'améliorer sans laisser de traces, maintenant cependant toujours le malade sous la menace d'accidents beaucoup plus sérieux.

Dans ce travail purement clinique, nous ne voulons en rien préjuger du siège et de la nature des lésions anatomiques causales, ayant eu surtout pour but de mettre en évidence que par la seule clinique on peut, même dans les cas frustes, arriver à se rendre compte que les lésions anatomiques cérébrales existent ou sont en voie de constitution.

FLUXION DE POITRINE A POUSSÉES SUCCESSIVES

PSEUDO-VOMIQUE PONCTION PULMONAIRE ÉTUDE HISTOCHIMIQUE

PAR

MM. G. CAUSSADE et André TARDIEU

Depuis les descriptions magistrales de Dupré et Grasset, le terme de *fluxion de poitrine* désigne une variété clinique des congestions-œdèmes pulmonaires idiopathiques, bien définie. C'est une entité morbide caractérisée par son mode de début, son expression physique et ses symptômes subjectifs, qui doit être maintenue pour la précision diagnostique qu'elle comporte.

A la faveur d'une observation personnelle, nous nous proposons d'étudier, au cours de ce mémoire, l'une des modalités évolutives de cette

(1) Nous sommes, chez les sujets artérioscléreux, complètement hostiles aux émissions sanguines, même légères.

affection (récidive rapide) rarement signalée. Grâce à l'analyse histochimique du suc retiré par ponction pulmonaire, nous préciserons aussi la nature du substratum anatomo-pathologique de cette pneumopathie aiguë, substratum non classiquement décrit, en raison de l'extrême rareté des examens nécropsiques.

OBSERVATION. — Mme G. L..., couturière, âgée de trente-cinq ans, est soudainement prise, au décours d'un coryza subaigu, d'une série de petits frissons et ressent, du côté droit, une douleur thoracique pongitive, irradiant dans l'abdomen. Les autres symptômes du début de cette affection pulmonaire sont les vomissements, les épistaxis répétées et la céphalée violente.

Le deuxième jour, la fièvre s'élève à 40°, et le troisième, lorsque la malade est amenée dans notre service de l'Hôtel-Dieu, elle se chiffre à 40°,5. Notre observation consigne : la submatité s'étendant à toute la hauteur de la base droite, la diminution des vibrations, un souffle éclatant aux deux temps de la respiration, perçu dans la portion moyenne de l'hémithorax droit, et des râles sous-crépitants humides, petits et tassés à la base. Aucune transmission anormale de la voix haute ou chuchotée.

Bien que cet ensemble ne soit pas réellement symptomatique d'un épanchement, une ponction de la plèvre est pratiquée qui reste négative : l'aiguille exploratrice pénètre dans le poumon. D'ailleurs, la radioscopie, faite le lendemain, confirme l'absence de tout liquide pleural.

L'expectoration, inexistante les trois premiers jours, apparaît le quatrième. Elle est séreuse, blanche, légèrement mousseuse ; ni rouillée, ni adhérente. Elle suit une toux quinteuse, opiniâtre, fatigante, exaspérant la douleur thoracique. Celle-ci, qui, au début, était localisée à la partie moyenne de l'hémithorax droit, se généralise bientôt à tous les plans de la paroi costale. La dyspnée est intense.

Au cinquième jour, l'expectoration est abondante, toujours séreuse, filante, mais non visqueuse, non adhérente aux parois du crachoir, ni rouillée. Dans un verre à expériences, elle se divise en deux couches : l'une, supérieure, spumeuse, peu épaisse ; l'autre, inférieure, qui constitue la majeure partie des crachats, est gommeuse, mais ne contient aucun flocon.

Le sixième jour, les signes physiques et l'expectoration disparaissent sauf une légère submatité de la base droite. La radioscopie montre une teinte légèrement grise de cette base et une grisaille du sommet. Le poumon gauche est indemne. La fièvre est tombée de 40° à 38°,2. La défervescence semble s'amorcer. Et cependant il n'en est rien. Le lendemain, en effet, la température centrale remonte à 40°, et la céphalée redevient violente. Une nouvelle poussée congestive envahit plus spécialement le sommet droit, le côté opposé demeurant toujours indemne de toute lésion. Nous constatons de la submatité, puis de la matité franche. L'expiration est soufflante. Des râles humides s'entendent aux deux temps et, rapidement, prennent le caractère de « gargouillement » (râles mouillés, gros, bulleux et tassés). La toux, qui s'était calmée depuis deux jours, reparaît opiniâtre. L'expectoration est abondante, fluide, gommeuse dans ses couches profondes où se déposent des flocons grisâtres. Elle s'effectue en quelque sorte par fusées et un crachoir de 100 centimètres cubes est empli en moins de vingt-quatre heures. Au bout de deux jours l'expectoration se réduit et tout rentre dans l'ordre.

La fièvre, en trois nycthémères, tombe successivement à 39° puis à 38°. La toux et la dyspnée cessent.

La matité, plus accentuée que la première fois, nettement perçue à la réunion du tiers supérieur et des deux tiers inférieurs (matité suspendue), la manière dont s'est faite l'expectoration, la recrudescence de son abondance contemporaine de la chute de la fièvre, sont autant de symptômes qui autorisent à admettre l'existence d'une vomique. Cependant la radioscopie n'indique, à cette époque, aucune ombre scissurale : les ombres du poumon droit sont d'un gris uniforme, un peu plus sombre toutefois au sommet qu'à la base. Les crachats ne sont pas verdâtres et ne contiennent pas de pus. Une ponction exploratrice, enfin, pratiquée dans la région la plus mate, ne soustrait aucun liquide purulent, mais seulement une sérosité légèrement teintée de rose. Hâtons-nous d'ajouter, d'ailleurs, que l'expectoration, bien qu'elle soit devenue plus épaisse, n'a subi ultérieurement, c'est-à-dire pendant plus d'un mois, aucune de ces alternatives d'augment et de diminution correspondant soit à une chute de la fièvre, soit à des recrudescences thermiques, et que nous n'avons jamais relevé le moindre phénomène de rétention.

Ainsi que nous le consignons dans les notes consacrées aux analyses des crachats, du point de vue cytologique, cette expectoration se constituait de cellules bronchiques enrobées dans des boules de mucus formant bouchon. Nous avons eu l'occasion maintes fois d'observer, et plus particulièrement dans un cas publié par l'un de nous avec M. Deberdt (1), ces sortes de bouchons plus ou moins épais, parfois allongés, qui prennent la forme cylindrique d'une petite bronche. Ils sont comme les témoins de cette réaction bronchique qui accompagne toujours l'infection aiguë pulmonaire dite fluxion de poitrine, réaction qui s'accentue quand l'affection se prolonge, ainsi qu'il ressort de notre exemple actuel. Intense en un segment bronchique déterminé, elle crée une oblitération momentanée. Le ou les bouchons expulsés, la sérosité et le liquide stagnant en amont s'éliminent (pseudo-vomique). Et l'on observe consécutivement, comme chez notre sujet, une expectoration plus ou moins nettement muco-purulente, traduction d'une bronchite traînante et prolongée, masquant l'alvéolite.

Dans ces conditions, la tuberculose doit être soupçonnée. Chez notre patiente, cette suspicion était d'autant plus légitime que pendant trois semaines la fièvre continua d'osciller autour de 38° et que les signes physiques (vibrations augmentées, expiration prolongée et soufflante, bronchophonie, pectoriloquie aphone, submatité) furent perçus, durant ce même laps de temps, avec prédilection au sommet. A la base nous avons ultérieurement noté la matité, la diminution des vibrations et l'affaiblissement du murmure vésiculaire. Aucun frottement. Au cours de cette nouvelle poussée, la ponction pleurale est restée toujours négative et la radiographie n'indiqua guère qu'une ombre assez uniforme de la moitié supérieure de la plage pulmonaire droite. Dans la moitié inférieure la grisaille s'était atténuée.

Pendant les vingt jours suivants la fièvre se maintient entre 37°,5 et 37°,8. La température centrale ne sera normale que le cinquante-septième jour. Lors de la sortie

(1) G. CAUSSADE et P. DEBERDT, A propos d'un cas de splénopneumonie (pleurésie enkystée). Discussion sur la nature tuberculeuse (*Bull. et Mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 1921, n° 36, p. 1643).

de l'hôpital (soixantième jour), les deux tiers inférieurs du poumon droit, examinés à l'écran, sont encore un peu gris. L'hémidiaphragme droit a récupéré en partie son jeu normal. Une ombre assez dense, laissant toutefois apercevoir le gril costal, couvre le tiers supérieur du poumon, mais s'estompe dans le creux sus-claviculaire. Ses limites inférieures sont irrégulières, comme frangées ou déchiquetées.

L'examen renouvelé un an après ne révèle aucun signe physique de tuberculose, même discrète.

Les résultats suivants, fournis par l'analyse du suc pulmonaire et des crachats, ne sont nullement en faveur de la tuberculose, de l'abcès pleural enkysté, de l'abcès du poumon ou de l'une de ces dilatations bronchiques signalées récemment, qui datent de l'enfance et ne se révèlent, à l'âge adulte, qu'à l'occasion d'une affection pulmonaire aiguë. Du reste, dans le sang, nous n'avons trouvé ni leucocytose, ni polynucléose. Les bacilles de Koch ont été recherchés à maintes reprises, soit directement, soit après homogénéisation, soit encore par inoculation au cobaye. Toutes ces recherches ont été totalement négatives. Une seule considération pourrait inciter à suspecter, dans ce cas, la notion d'une infection bacillaire : celle de la tramite de F. Bezançon. On sait, en effet, depuis les travaux de cet auteur, que le bacille de Koch évoluant dans le tissu conjonctivo-lymphatique, ne décèle sa présence que par des manifestations cliniques banales, parmi lesquelles les poussées congestives simples ou à répétition. S'il en était ainsi, notre cas démontrerait que la tuberculose peut ou en rester à cette forme congestive ou ne récidiver qu'à une date lointaine. — Du point de vue histo-pathologique, nous avons assisté, initialement, à une phase d'œdème alvéolaire et, ultérieurement, à un processus secondaire de nature bronchitique, l'infection intense des bronches ayant déterminé une accumulation de déchets qui sont à l'origine des pseudo-vomiques et, consécutivement, une abondante expectorationde crachats muco-purulents. Dans de telles conditions, alors que persistent des signes physiques d'alvéolite œdémateuse, le clinicien, qui observe attentivement, est conduit logiquement à porter un pronostic très réservé et parfois même sévère.

Ce sont les ponctions pulmonaires qui nous ont le mieux renseignés sur l'état du poumon. Elles nous montrent, au début, une réaction alvéolaire intense, noyée dans une sérosité qui constitue, à elle seule, toute la partie fluide. Les cellules épithéliales augmentées de volume sont régulières, avec un gros noyau. Quelques-unes d'entre elles, déformées, ont un noyau à peine visible. Les polynucléaires sont nombreux, à peu près intacts. Lymphocytes. Très rares globules rouges. Pas de fibrine. Aucune cellule endothéliale pleurale. La ponction a bien atteint le parenchyme pulmonaire. L'albumine, recherchée dans ce liquide, se chiffre à 0,80 p. 1 000.

Les crachats, examinés à la même époque, donnent sensiblement les mêmes résultats ; la flore microbienne y est riche en *Micrococci catarrhalis* et en pneumocoques, alors que dans le suc pulmonaire, cultivé dans le milieu de Truche, seul se développe le pneumocoque. Dans les crachats, encore, les cellules bronchiques sont assez nombreuses, quelques-unes déformées. Mucus.

A la période d'état, la ponction du poumon ramène un liquide dans lequel l'albumine se distingue, sur nos préparations, par une teinte bleue (coloration au bleu de Unna après fixation par l'acide chromique dilué à 2 p. 100) ; nous voyons en outre des polynucléaires, des cellules alvéolaires nombreuses et déformées, dont certaines, ovalaires, emplies de très fines granulations, ont un noyau très petit, à peine perceptible ; et d'autres, très rares, sont à peu près intactes. Pas de macrophages. Dans les crachats nous retrouvons les mêmes traits essentiels mais moins nets avec, en plus, du mucus, des cellules bronchiques abondantes, dont quelques-unes en dégénérescence (aspect réticulé).

Quand survient la pseudo-vomique, les crachats se constituent surtout de mucus qui précipite facilement par l'acide acétique. Sur les préparations, cette substance est très visible, le réticulum y est dessiné en houppes denses et chevelues ; il remplit la presque totalité du champ du microscope. Les cellules bronchiques, toutes en dégénérescence, prédominent et laissent échapper des filaments de mucus. Elles sont disposées en gros amas. Des polynucléaires sont épars au milieu du mucus. Les cellules alvéolaires apparaissent plus ou moins déformées. La flore microbienne est très riche en *Micrococci catarrhalis*, en cocci divers prenant le Gram, en *Paratetragenes conglomeratus* et en pneumocoques. La ponction pulmonaire, pratiquée dans le temps où ces crachats étaient expulsés, ramène aisément un liquide sanguinolent, dont la formule cytologique est la suivante : cellules alvéolaires nombreuses, polynucléaires plus rares, globules rouges. Nous observons deux formes de cellules alvéolaires, dont l'une, moins fréquente, dégénérative, est en tout point semblable à la description précédente ; et l'autre, plus fréquente, atteste d'une régénération active (figures de caryocinèse). Absence de lymphocytes.

Il n'est pas sans intérêt d'insister sur les diffé-

rences des analyses comparées du suc pulmonaire et des crachats recueillis dans les mêmes vingt-quatre heures. Dans le premier, les réactions alvéolaires et l'œdème stagnant sont évidents, alors que dans les seconds, la réaction bronchique prédomine. La réaction alvéolaire est surtout d'ordre régénératif, alors que la réaction bronchitique, de nature inflammatoire, est avant tout d'ordre dégénératif.

Après la pseudo-vomique, l'expectoration peu abondante, muco-purulente, est surtout formée de polynucléaires, de cellules bronchiques altérées ou normales, de cellules alvéolaires variables : déformées, petites, sans noyau appréciable, découpées, déchiquetées ; ou, au contraire, ovalaires et emplies de granulations. Il ne s'agit, en somme, que de l'élimination du produit alvéolaire que nous avons étudié par l'analyse du suc retiré par la ponction directe du parenchyme. Cette élimination, d'ailleurs, s'est poursuivie pendant plus de quinze jours, après la pseudo-vomique. La flore microbienne restait variée, contenant surtout des *Micrococci catarrhalis* et des pneumocoques.

Ainsi, grâce à des analyses successives du liquide pulmonaire et des crachats, il nous a été donné d'assister à la plupart des phases histologiques, habituellement méconnues, d'une fluxion de poitrine ayant évolué en deux poussées presque subintrantes. Le processus alvéolaire s'est compliqué d'une bronchite intense qui occasionna une pseudo-vomique. Et nous pouvons dès lors compléter la description du substratum histo-pathologique de la maladie de Dupré-Grasset, processus à peu près analogue à celui qui caractérise la maladie de Woillez (1). La réaction cytologique se spécifie pourtant, dans la seconde de ces pneumopathies, par la rareté des polynucléaires, par l'intensité des réactions épithéliales alvéolaires et par l'activité de nombreux et volumineux éléments macrophagiques. Cette dernière modalité réactionnelle pourrait, nous semble-t-il, caractériser la maladie de Woillez et expliquer la courte durée de son évolution dans laquelle, habituellement, aucune bronchite ne vient se surajouter au processus défensif de l'alvéole.

(1) G. CAUSSADE et ANDRÉ TARDIEU, Étude histologique du suc retiré par ponction pulmonaire (A propos d'un cas de maladie de Woillez). Considérations sur ce mode d'exploration (*Bull. et mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, séance du 9 décembre 1927, p. 1664, n° 36, du 22 décembre 1927).

ACTUALITÉS MÉDICALES

La sécrétion gastrique chez les fumeurs.

Les recherches effectuées par I. SACHETTO et M. TESTOLIN (*Minerva medica*, 31 juillet 1927) ont porté sur dix sujets, fumeurs et non fumeurs, chez lesquels ils ont recherché la quantité, les caractères chimiques, et le pouvoir digestif du suc gastrique après repas d'épreuve type Ewald. Ils ont relevé chez les fumeurs une notable diminution de l'acidité chlorhydrique et de l'acidité totale, ainsi que du pouvoir protéolytique. Ils ont obtenu des résultats analogues par l'introduction directe dans l'estomac d'une solution aqueuse de fumée. Il leur semble qu'interviennent des facteurs d'ordre chimique, surtout par neutralisation d'une partie de l'HCl gastrique, des facteurs de nature anticatalytique spécifique qui empêcheraient l'action de la pepsine et des facteurs biologiques d'ordre plus complexe, vraisemblablement nerveux, ayant pour effet une hypoexcitabilité sécrétoire de la muqueuse gastrique. Ces résultats semblent aux auteurs de nature à corroborer la thèse qu'ils soutiennent à savoir que les altérations fonctionnelles gastriques seraient le *primum movens* des processus morbides qu'on rencontre plus souvent qu'on ne pense, non seulement dans l'estomac, mais dans les divers segments de l'appareil digestif des fumeurs.

JEAN LEREBOULLET.

Un cas de lithiase diffuse du pancréas.

A propos d'un malade fort complètement examiné, MM. CHARLES JACQUELIN et JEAN QUÉNU (*Archives des maladies de l'appareil digestif*, t. XVII, n° 4, 1927) examinent les moyens de diagnostic de cette affection et discutent les possibilités thérapeutiques. Cliniquement, leur malade présentait à peu près uniquement des crises douloureuses extrêmement intenses, tantôt à droite, tantôt à gauche, étiquetées, soit coliques hépatiques, soit coliques néphrétiques, accompagnées de poussées d'amaigrissement atteignant jusqu'à 10 kilogrammes en deux mois. Le diagnostic clinique fut : lésion pyloro-duodénale.

L'intervention révèle l'existence d'une tête de pancréas grosse comme une mandarine et extrêmement dure : le diagnostic porté est celui de cancer du pancréas ou pancréatite chronique.

Ultérieurement des radiographies révélèrent le diagnostic exact. Elles montrèrent au niveau de la tête et de la queue du pancréas deux amas de petites taches dont la taille variait du grain de mil au grain de blé. Les radiographies prises après remplissage des bassinets par des solutions opaques confirment le diagnostic anatomique.

Les auteurs rapportent les observations de patients ayant subi, pour une semblable affection, un drainage externe des canaux pancréatiques avec ablation de tous les calculs accessibles ; ils discutent à ce propos les indications de semblables opérations.

MAX-M. LÉVY.

Le Gérant : J.-B. BAILLIÈRE. 5760-28. — CORBEIL. IMPRIMERIE CRÉTÉ.

REVUE ANNUELLE

LA PATHOLOGIE DIGESTIVE EN 1928

PAR MM.

P. CARNOT et **H. GAEHLINGER**
Professeur de clinique médicale à l'Hôtel-Dieu. Médecin consultant à Châtel-Guyon

Estomac.

Viscosité du contenu gastrique. — Pour Cytronberg (*Arch. Mal. App. dig.*, juillet 1927), la viscosité du contenu de l'estomac à jeun, soit physiologiquement, soit à la suite de différentes maladies bénignes, varie dans des limites assez étroites (entre 1,02 et 1,84). Au point de vue pathologique, elle est d'habitude plus grande dans les cas d'insuffisance sécrétoire de l'estomac que dans les autres cas.

Après le repas d'épreuve, la viscosité du contenu est, d'habitude, plus grande que celle du contenu à jeun, si le pouvoir digestif est normal ou excessif.

Si la digestion gastrique est insuffisante, la viscosité du contenu après repas d'albumine est, le plus souvent, plus petite que celle du contenu à jeun. Dans la plupart des néoplasmes de l'estomac, la viscosité du contenu à jeun était plus grande que dans les autres cas morbides. La viscosité du contenu après repas était toujours et considérablement plus petite.

Epreuve de l'histamine. — La méthode de Carnot et Libert a suscité de nombreux travaux. Katzenelbogen et Choisy (*Arch. Mal. App. dig.*, mars 1927, et *Schweiz. Med. Woch.*, 15 octobre 1927), après avoir insisté sur ce fait que la détermination exacte de la concentration du suc gastrique en ions H libres ne peut être obtenue que par la méthode électrométrique, montrent que c'est surtout l'acidité libre qui augmente après l'injection d'histamine, l'augmentation de l'acide combiné restant très modérée. En outre, l'histamine augmente la quantité de suc gastrique sécrété.

Bockus et Bank (*Arch. Int. Med.*, 15 avril 1927) comparent les résultats de l'analyse gastrique fractionnée habituelle et l'analyse fractionnée après injection d'histamine. Dans 53 p. 100 des cas d'anachlorhydrie diagnostiqués par l'épreuve de Rehfuss, l'estomac ne sécrète pas de suc gastrique après injection d'histamine. Dans 6 cas sur 21, l'achylie ne fut pas retrouvée en répétant les épreuves. Il est donc impossible de poser le diagnostic d'achylie après un seul prélèvement. Il existe des cas où l'on ne trouve pas d'acides ou de ferments, mais dans lesquels il existe cependant une réaction sécrétoire à l'histamine. Celle-ci est donc un agent de diagnostic remarquable, et cette épreuve doit être faite systématiquement dans les cas de chimisme à acidité basse.

Debenedetti (*Il Policlinico*, Sez. prat., 3 octobre 1927) conclut aussi à la grande valeur de l'épreuve de l'histamine dans toutes les formes de l'hypochlorhydrie. Il pense que c'est là le seul moyen d'apprécier les possibilités sécrétoires d'une muqueuse profondément altérée. Au sujet du mode d'action, il ne peut être question d'une excitation du vague, puisque l'histamine agit après section du vague ou après atropine. C'est un poison des vaisseaux et l'élargissement des capillaires est la cause de la sécrétion. L'ergotamine a une action antagoniste (resserrement des vaisseaux, augmentation de la pression artérielle, bradycardie, diminution de la motilité et de la sécrétion).

Mme Coari (*La Pediatria*, 1er avril 1927) a employé l'histamine chez les enfants, même chez les nourrissons, et a montré qu'elle excite nettement la sécrétion gastrique et spécialement la sécrétion chlorhydrique.

Aux réunions de la *Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin* (25-28 avril 1927), Katsch montre la valeur de la preuve de l'histamine, comme excitant de la sécrétion stomacale.

Ralier (*Le Scalpel*, 30 avril 1927) voit, dans l'emploi de l'histamine, deux avantages, l'un de faire connaître l'importance de la sécrétion, l'autre de faire apprécier la possibilité de réaction de la muqueuse. L'emploi de l'histamine en thérapeutique pour réveiller l'activité de l'estomac ne lui a donné aucun résultat (1).

Chromoscopie. — H.-G. Mogena et Lopez Fernandez (*Arch. Mal. App. dig.*, octobre 1927, et *Arch. f. Verd.*, 1928) ont recherché la valeur clinique de la chromoscopie gastrique par le rouge neutre injecté par voie intramusculaire. Cette méthode, préconisée par Finkelstein (*Arch. f. Verd.*, 1922, Bd. XXX), puis par Glaessner et Wittgenstein (*Arch. f. Verd.*, février 1925), a été introduite en France par Carnot et Gaehlinger (*Paris méd.*, 1925, n° 45). Ils ont pu se convaincre de l'étroite relation qui existe entre la sécrétion acide de l'estomac et l'élimination du rouge neutre. Cette méthode renseigne de façon certaine sur l'état fonctionnel des glandes de la sécrétion chlorhydrique.

Repas d'épreuve en deux phases. — Petrowitsch (*Wretschebnoie Delo*, 1927, n° 2), en considération de ce fait que l'activité des glandes de l'estomac se développe en deux phases, l'une psycho-gustative, l'autre chimique, propose le repas d'épreuve en deux phases. Le premier repas, composé de pain, est évacué au bout d'une heure ; puis on donne 600 grammes d'eau, que l'on enlève en trois fois au bout de trente, quarante-cinq, soixante minutes.

(1) Cade et Milhaud (*Arch. Mal. App. dig.*, février 1928) viennent de consacrer à l'épreuve de l'histamine un mémoire avec quarante observations personnelles : ils arrivent aux mêmes conclusions que Carnot et Libert et que les auteurs qui les ont suivis : l'apparition rapide d'une sécrétion abondante (150 à 200 centimètres cubes) et à courbe régulière, riche en HCl libre (38), constitue un appoint important en faveur du diagnostic d'ulcère. Au contraire, la faiblesse ou l'absence d'acidité chlorhydrique fera penser au cancer. Un des succès même de l'histamine est d'extérioriser nettement les différences qui séparent le chimisme des ulcéreux et celui des cancéreux.

L'auteur dit avoir de très bons renseignements par ce moyen.

Tubage fractionné. — Girardi (*Arch. f. Verd.*, XXXIX, H. 5-6) a comparé les résultats obtenus par le tubage fractionné à jeun ou après un repas. Les résultats du tubage à jeun sont dus à l'action excitante de la sonde.

Jacobson et Scheweliuchin (*Arch. f. Verd.*, XXXIX, H. 3-4) trouvent rarement l'estomac vide même chez les gens sains, et la quantité de liquide varie de 25 à 90 centimètres cubes. Dans 40 p. 100 des cas, il y avait de l'acide libre. Cette sécrétion à jeun dure de quarante-cinq à soixante minutes.

Bloomfield et Kiefer (*Journ. of Am. med. Ass.*, 5 mars 1927) introduisent également la sonde à jeun, évacuent en trois ou quatre fois l'estomac, puis introduisent 50 centimètres cubes d'une solution d'alcool à 7 p. 100 additionnée d'un demi-centimètre cube d'une solution alcoolique de phénolphtaléine à 1 p. 100. Les explorations sont continuées de dix en dix minutes pendant une heure. C'est, en somme, une variante de la méthode de Zimnitski qui étudiait les chiffres obtenus pendant la première heure et ceux obtenus pendant la seconde après introduction d'un nouveau stimulant. Il faut également en rapprocher la méthode de Leporski qui, vingt-cinq minutes après l'introduction du stimulant (jus de choux aigres), vide l'estomac, puis prélève tous les quarts d'heure du suc gastrique pur.

Zvonitzki (*Arch. Mal. App. dig.*, novembre 1927) met en garde contre la tendance à exagérer la valeur du tubage en série. La perspective d'obtenir au moyen de l'examen fractionné une reproduction cinématographique des fonctions de l'estomac n'est qu'un mirage. C'est ainsi que le degré d'acidité du contenu gastrique dépend, non seulement de la fonction génératrice d'acide des glandes à pepsine, mais aussi, dans une certaine mesure, de l'abondance ou de l'effort de la sécrétion et surtout du volume du contenu, de l'action évacuatoire de l'estomac. Une grande acidité relative dans le cas d'une très petite quantité de contenu peut signifier une acidité réelle, moindre que dans un contenu peu acide, mais volumineux. Il faut déterminer la quantité du contenu gastrique en introduisant dans l'estomac des matières rapidement solubles et dont la quantité soit facile à déterminer. L'auteur préconise l'emploi comme indicateur des sels d'oxyde de fer, parce que le fer est facilement et vite déterminé quantitativement par voie colorimétrique.

Zorki (*La Radiol. méd.*, août 1927) a étudié la sécrétion gastrique après divers repas opaques et a constaté que cette sécrétion est en rapport surtout avec l'innervation autonome de l'estomac.

Ivy, Droegmuller et Meyer (*Arch. Int. Med.*, 15 octobre 1927) ont établi un rétrécissement expérimental du pylore chez 12 chiens et ont constaté, conformément à l'observation de Hamberger et Friedman, que, dans quelques cas, cette obstruction provoque une sécrétion exagérée de suc gastrique.

Acide acétique et sécrétion gastrique. — Filinski et Markert (*Arch. Mal. App. dig.*, novembre 1927) ont étudié, après Vandorfy, l'action de l'acide acétique ingéré dans l'estomac. Dans la première période, la sécrétion de l'acide chlorhydrique est réduite en même temps que se montre une sécrétion délayante abondante, puis dans la seconde période, l'acide acétique excite la sécrétion de l'acide chlorhydrique.

Sections nerveuses vago-sympathiques et sécrétion. — D'après Giorgio Foa (*Gazz. int. med.-chir.*, 15 mai 1927), la section des nerfs pyloriques et des rameaux du vague à la partie la plus haute de la petite courbure fut suivie chez deux malades d'une diminution de la sécrétion chlorhydrique qui persiste depuis un an et demi. Chez l'animal, la section des nerfs pyloriques est suivie d'une augmentation considérable de la sécrétion chlorhydrique ; en revanche, elle s'abaisse considérablement après section des rameaux du vague à la petite courbure. La section simultanée des rameaux du vague et pyloriques entraîne une petite diminution de la sécrétion chlorhydrique.

Digestion gastrique et néphélémétrie. — Renée Provino (*Thèse Lille*, 1927) a cherché, sur les indications de Surmont et Polonovski, à substituer aux anciennes méthodes de dosage des combinaisons chlorées (Muntz, Topfer, Hayem et Winter), une méthode rationnelle étudiant le degré de dégradation de la molécule albuminoïde. Elle a utilisé le repas d'épreuve de Surmont et Polonovski (thé léger, un biscuit renfermant un blanc d'œuf, 15 grammes de fécule de pomme de terre et 5 grammes de sucre). Par la recherche des différentes formes d'azote albuminoïdique, combinée à la détermination du pH, on obtient une idée de l'action des ions H et on peut apprécier l'action de la pepsine. Le coefficient de solubilisation marque la première étape de la dégradation de l'albumine et semble influencé par la concentration saline du milieu. Le coefficient de peptonisation défini par :

$$\frac{\text{Az. peptonisé}}{\text{Az. albuminoïdique total}}$$

indique l'activité de la digestion gastrique et semble devoir donner à la clinique des renseignements intéressants.

La néphélémétrie permet de doser rapidement et avec beaucoup de facilité les différents produits de dégradation des protides ; mais il faut, en outre, doser l'azote total de la bouillie. La méthode néphélémétrique a l'avantage de ne demander qu'un peu de manipulation et de nécessiter un matériel restreint.

Louis Vasseur (*Thèse Paris*, 1927) a également employé dans le laboratoire du professeur Carnot la méthode néphélémétrique pour suivre le processus de digestion peptique et mesurer l'activité de la pepsine. Il conclut, avec Henri Bénard, que la méthode néphélémétrique concorde avec la méthode plus longue et moins pratique de dosage de l'azote

total, et il estime que les résultats qu'il a obtenus à l'aide d'une pepsine artificielle justifient l'application de cette méthode à l'évaluation de l'action peptique du suc gastrique naturel.

Achylie. — A côté des achylies gastriques qui dépendent de facteurs anatomiques ou de causes exogènes capables d'occasionner l'atrophie de la muqueuse, il est des achylies fonctionnelles, les unes congénitales, les autres acquises ou névrogènes. F. Martinez (*Paris méd.*, 30 juillet 1927) étudie les achylies gastriques familiales. Il a observé 20 à 30 cas dans lesquels le chimisme anachlorhydrique se trouvait, en même temps, chez les parents et chez les enfants ou chez deux ou trois membres de la même famille.

Hyperchlorhydrie. — Le pyrosis peut s'observer dans toutes les affections gastriques. Faroy (*Concours méd.*, 20 novembre 1927) fait remarquer qu'il n'est pas une preuve d'hyperchlorhydrie, comme cela est admis généralement. L'ingestion de sucre ou d'aliments sucrés augmente ce pyrosis, alors qu'on sait que le sucre diminue la sécrétion gastrique. Les brûlures, dites gastriques, sont faussement localisées à l'estomac, mais, en réalité, elles sont perçues au plexus solaire.

Recherchant la cause des brûlures œsophagiennes, Barsony et Szemzo (*Med. Kl.*, 23 septembre 1927) ont introduit avec la sonde duodénale une solution chlorhydrique dans l'œsophage et ont constaté qu'elle est loin de donner toujours la sensation de brûlure. Mieux encore, dans les cas où la solution chlorhydrique provoquait du pyrosis, le même résultat était obtenu par une solution sodique à *n*/20.

Une théorie, généralement répandue chez les dentistes, veut que l'hyperacidité gastrique soit un facteur causal de pyorrhée. Z. Sagal (*Dental Cosmos*, Philadelphie) s'oppose à cette théorie et suggère que l'hyperchlorhydrie peut être provoquée par la déglutition constante d'exsudats pyorrhéiques.

Govaerts et Cornil (*Brux. méd.*, 28 août 1927) montrent que, cliniquement, la symptomatologie de l'hyperchlorhydrie ne cadre pas toujours avec le taux d'acidité révélé par les dosages. De même les résultats du traitement médical ou chirurgical ne dénotent pas toujours un parallélisme entre l'altération clinique et une diminution de la sécrétion chlorhydrique. Cependant, il ne faut pas exagérer dans le sens opposé. Le dosage de l'acidité libre et combinée est insuffisant pour juger de la fonction sécrétoire de l'estomac. Il faut le compléter par le dosage des chlorures totaux pour pouvoir apprécier l'intensité du reflux duodénal alcalinisant.

D'ailleurs, pour ces mêmes auteurs (*Bruxelles médical*, 8 mai 1927), le reflux duodénal constitue un mécanisme régulateur de l'acidité stomacale, cette régurgitation pouvant être facilitée ou contrariée suivant la forme, la situation ou la tonicité du pylore. C'est ainsi qu'un pylore atonique, élargi, en position basse favorise le reflux et l'excès de neutralisation par le liquide duodénal ; au contraire, un pylore hypertonique ou en spasme, étroit et en position haute s'y oppose.

De même, Bolton et Salmond (*Lancet*, 11 juin 1927) considèrent que l'antipéristaltisme duodénal, normal dans 93 p. 100 des cas, explique les régurgitations par le pylore.

Réaction du sang et sécrétion gastrique. — Delhougne (*Kl. Woch.*, 23 avril 1927) a établi que des respirations profondes et amples, si elles sont continuées longuement, diminuent l'acidité de la sécrétion stomacale, cette action étant due à la modification du sang vers l'alcalose.

Holler et Bloch (*Wien. Kl. Woch.*, 1927, nos 39 et 40) constatent dans le sang un appauvrissement en chlorures pendant la digestion, et, en même temps, une tendance à l'alcalinisation.

L'estomac, organe vicariant d'excrétion. — Hermann Swteinitz (*Kl. Woch.*, 14 mai 1927) expose que, dans les conditions normales, il y a parallélisme entre l'azote circulant dans le sang et celui existant dans le liquide gastrique. Par l'augmentation de la rétention sanguine à la suite d'insuffisance rénale, on voit de même une augmentation dans l'estomac. Mais il est des cas où, même lorsque les valeurs du sang sont sensiblement normales, il y a augmentation dans l'estomac, si bien que l'auteur croit pouvoir parler de fonction vicariante.

On peut, dans certains cas, se servir de l'excitation sécrétoire par l'histamine pour enlever de l'estomac des quantités importantes d'éléments azotés ainsi que des valences acides, ce qui permet de combattre l'acidose urémique.

Sécrétion stomacale dans le Basedow. — Dans 50 cas d'hyperthyroïdie, Moll et Scott (*The Lancet*, 8 janvier 1927) ont obtenu 22 achlorhydries, 15 hypochlorhydries et 13 normaux. Au point de vue durée de l'affection, les premiers étaient malades depuis trois ans en moyenne, les seconds depuis un peu plus d'un an et les derniers depuis six mois. On serait donc en droit de conclure que la diminution de la sécrétion s'installe peu de temps après le début de la maladie, puis s'accentue progressivement.

L'estomac des biliaires. — F. Ramond et Zizine (*Prog. méd.*, 5 mars 1927) montrent l'extraordinaire fréquence des troubles stomacaux dans les affections des voies biliaires (50 p. 100). Ce sont surtout la lithiase et l'hypercholestérinémie, puis les petites cholécystites infectieuses qui donnent ces troubles stomacaux réflexes.

Ces dyspepsies réflexes sont étudiées par Govaerts et Cornil (*Brux. méd.*, 22 mai 1927), qui montrent que les plus fréquentes sont engendrées par la souffrance de la vésicule biliaire, cet organe pouvant retentir sur l'estomac par les filets sympathiques qu'il reçoit du plexus solaire et par la vagotonie locale créée par l'état de souffrance.

Gastrotonométrie. — P. Destrée (*Brux. méd.*, 19 juin 1927) montre, après R. Gaultier, que le gastrotonomètre permet d'extraire le suc gastrique d'un repas d'épreuve, d'insuffler un estomac pour en

connaître la forme, les dimensions, de connaître sa capacité, sa sensibilité à la pression et enfin de mesurer sa contractilité.

Ulcère d'estomac. — Pathogénie. — Kolizow (*Sibirski Arch. Med.*, Tomsk, 1927) a supprimé le plexus solaire chez 18 chiens et a obtenu une paralysie de l'intestin, du sucre et de l'albumine dans les urines, du sang dans les selles. Chez les chiens qui vivaient encore deux semaines après l'intervention, on constate à la mort une hyperémie marquée du tractus digestif et, en particulier, au niveau de l'estomac, des érosions, des hémorragies et des petits ulcères qui, parfois, allaient jusque dans le muscle. Cette expérience permettrait de comprendre le rôle trophoneurotique du plexus solaire pour la constitution de l'ulcère.

Orator (*Krankheitsforschung*, 1926, H. 6) estime que, pour constituer un ulcère chronique, il faut des facteurs anatomiques et mécaniques. Par contre, pour constituer un ulcère aigu, il faut des altérations vasculaires, nerveuses de gastrite.

Orator et Metzler (*D. Z. f. Chir.*, CCII, H. 1-3), sur 300 résections d'estomac des deux dernières années, ont trouvé dans 26 p. 100 des cas d'ulcus stomacale dans 18 p. 100 des ulcus duodénaux, dans 15 p. 100 des ptoses anciennes et dans 9 p. 100 des cancers, des érosions de gastrite. Ils pensent que la gastrite ulcéreuse est à la base de la genèse de beaucoup d'ulcères.

Fèvre (*Thèse Paris*, 1927) a mis en évidence le caractère infectieux de l'ulcère dans de nombreux cas. Cette infection est décelable par l'examen de la température, l'hyperleucocytose sanguine, l'intra-dermo-réaction. Au moment de l'intervention, l'infection est prouvée par l'œdème et l'infiltration des épiploons, par la double atteinte inflammatoire de la paroi gastrique et du système lymphatique de l'estomac. Après l'intervention, par la recherche des microorganismes sur les coupes et la possibilité de cultures de germes, qui sont en règle générale des entérocoques et des streptocoques. Cette infection imprime des caractères particuliers aux grands signes classiques de l'ulcère ; les douleurs tendent à prendre le caractère continu. Il semble exister une certaine concordance entre le degré d'acidité et les signes d'infection. Cette constatation fait comprendre, au point de vue médical, la grosse valeur thérapeutique de la vaccination, au point de vue chirurgical, l'intérêt des gastrectomies larges, précédées ou non d'une gastro-entérostomie bien faite.

Selon Redwitz (*Münch. med. Woch.*, 9 décembre 1927), l'étiologie de l'ulcère n'est pas due à une cause unique et on ne peut pas faire intervenir une pathogénie toujours la même comme il est possible de le faire pour d'autres affections. Il y a là une intrication de facteurs complexes, les uns favorisants, les autres protecteurs.

Russ (*Schweiz. Zeits. f. Unfallkunde*, 1927, nº 1) conçoit que la production de l'ulcère est favorisée par certains facteurs constitutionnels ou par des dispositions diverses, et il étudie la possibilité de la production de l'ulcère sous l'influence des fatigues du service militaire.

Simnitzky (*Kl. Woch.*, 21 mai 1927) a constaté, sur 100 cas d'ulcus, 30 fois de la vagotonie pure, 40 fois de la vagotonie associée à l'hyposympathicotonie. Sous l'influence de l'alcalinisation, la normotonie remplace la vagotonie. Inversement, le chlorure de calcium détermine une aggravation des symptômes subjectifs parce que c'est un acidifiant. Avec l'insuline, qui est à la fois vagotrope et alcalinisante, l'épreuve de l'atropine montre que la vagotonie diminue du fait de l'alcalose qui, par conséquent, règle le tonus du vague.

Symptomatologie. — La symptomatologie de l'ulcus est particulièrement bien étudiée dans le livre récent de Delort et Nidergang (*Œsophage, estomac, duodénum*, Doin édit., 1927). Ils étudient avec précision les signes de certitude, les signes de grande probabilité et montrent comment on doit établir le traitement médical. Toute cette symptomatologie est facilitée par le rappel bref de l'anatomie et de la physiologie, par l'exposé des méthodes nouvelles de diagnostic.

Pour Manong (*Thèse Paris*, 1928), un syndrome de douleurs tardives, rigoureusement journalier par périodes, presque calmé par les alcalins et séparé par des intervalles d'acalmie plus ou moins francs, est un symptôme typique d'ulcus gastro-duodénal, sans préjuger de la localisation de la douleur. Les crises douloureuses ne sont pas nécessairement, ni comparables, ni homologues.

Un syndrome de douleur tardive irrégulier, plus ou moins constant ou même revenant par périodes, sans être rigoureusement journalier, porterait à éliminer l'ulcus.

Cependant Pauchet et Hirchberg (*Arch. Mal. App. dig.*, avril 1927) publient l'observation d'une malade présentant un syndrome d'ulcère et chez qui, à l'opération, on trouva des corps étrangers (aiguilles).

Pour John A. Lichty (*Long Island med. J.*, janvier 1927), les symptômes douloureux sont insuffisants pour permettre le diagnostic, et il faut faire appel aux méthodes de laboratoire (tubage, rayons X, recherche du sang dans les selles).

Mintz (*Arch. Mal. App. dig.*, juin 1927) étudient la signification diagnostique des points phréniques cervicaux dans l'ulcère rond, l'appendicite, les affections de la vésicule biliaire. Ces points se rencontrent très fréquemment, viennent en appoint au diagnostic, mais ne permettent pas de laisser de côté l'importance de la radiologie.

Ramond et Gorostodi (*Soc. de gastro-entérologie*, 9 mai 1927) publient une observation de syndrome douloureux gastrique tardif au cours d'une pachypleurite gauche. De même, chez une malade présentant des douleurs trois heures après le repas, F. Ramond, M. Nathan et Gorostodi (*Soc. de gastro-ent.*, 16 juin 1927) ont pensé à une radiculite à type gastrique résultant d'un mal de Pott. En effet, la radio-

graphie montra une décalcification de la troisième à la septième dorsale.

Radiographie. — F. Ramond et Ch. Jacquelin (*Soc. de gastro-ent.*, 11 juillet 1927) étudient les images radiologiques de l'hypersécrétion. La ligne de niveau supérieure de la masse bartyée forme parfois une ligne oblique partant du bord droit et s'inclinant vers le bord gauche. D'autres fois, la bouillie opaque suit uniquement le bord droit, laissant le liquide d'hypersécrétion vers la gauche. La troisième image est l'aspect columnaire, auréolaire de l'estomac déjà signalé par Schlesinger, F. Ramond et Borrien.

G. Durand (*Soc. de gastro-ent.*, 11 juillet 1927) rapporte l'observation d'un malade chez qui on trouva à plusieurs reprises une image tout à fait nette d'éperon de la petite courbure et qui, à l'intervention, présentait un ulcus calleux en plein pylore avec une courbure normale. Il conclut avec Korbsch que la gastrite chronique peut déterminer des contractions spasmodiques et donner une apparence de niche aussi bien à l'examen gastroscopique qu'à l'examen radioscopique.

Electorowicz (*Polski Przeglad Radjologiczny*, II, H. 1) montre la possibilité par l'examen radiographique en position couchée de constater des modifications du cardia Ainsi s'expliquerait pourquoi le pourcentage des ulcères du cardia est si faible. Les modifications spastiques du cardia sans ulcus sont d'origine réflexe et peuvent venir d'altérations d'autres parties de l'estomac ou de l'œsophage.

De même, Toupet et Keller (*Soc. de gastro-ent.*, 11 avril 1927) insistent sur la difficulté du diagnostic de l'ulcus haut situé.

G. Pescatori (*La Radiol. méd.*, avril 1927) dit que les ulcères les plus difficiles à reconnaître sont ceux de la paroi postérieure de l'estomac. Il rapporte le cas d'un ulcère de la paroi postérieure du corps de l'estomac vérifié à l'intervention. Le signe radiologique consistait en un anneau opaque, dû au dépôt du sel métallique autour du bord relevé de l'ulcération.

Acidité test. — Palmer (*J. of Am. med. Ass.*, 4 juin 1927) montre que l'introduction chez un malade atteint d'ulcère d'une solution diluée d'HCl détermine des phénomènes douloureux. Ce test est positif dans l'ulcus, négatif le plus souvent au cours du carcinome de l'estomac. Cependant, des résultats négatifs n'excluent pas l'existence de lésions vasculaires, et cette méthode ne présente donc d'intérêt que comme complément d'investigation.

Dans un article précédent (*Id.*, janvier 1927), Palmer avait affirmé que la douleur dépend pour une part du tonus et de la mobilité de l'estomac et du duodénum, mais que la cause principale est l'acidité libre, qui augmente le spasme musculaire et irrite les terminaisons nerveuses.

Insistant sur le rôle de l'acidité (*Kl. Woch.*, 29 octobre 1927), il établit qu'il n'y a pas d'exemple d'ulcus avec une achylie absolue, résistant à l'histamine. L'évacuation de l'estomac pendant les crises de douleurs montre habituellement de très hautes concentrations acides.

J. Olivet (*M. med. Woch.*, 13 mai 1927) emploie soit la solution d'HCl à 1 p. 100, soit l'éther dans le même but que Palmer. Pour lui, cette réaction douloureuse a une grande valeur surtout dans les ulcères récents.

Perforation de l'ulcus. — O. Panek (*Med. Kl.*, 1927, n° 39) rapporte 36 cas de perforation d'ulcus soignés à la clinique Hochenegg de 1910 à 1926. Dans deux tiers des cas, les anamnèses d'ulcus étaient nettes. Dans 4 cas, la perforation suivit de près l'examen radiologique, de trente heures à six jours. La perforation ne se produisit pas pendant l'examen et jamais on ne trouva de baryte dans l'abdomen. Comme causes, l'auteur incrimine et le poids de la baryte et la compression exercée avec le distincteur.

H. Butt (*Beit. z. Kl. Chir.*, 1927, f. 4) montre que dans les six premières heures qui suivent la perforation, l'exsudat abdominal, dans l'immense majorité des cas, est ou stérile ou infecté de *Streptococcus viridans*, alors que les autres germes régressent. L'infection est légère, de sorte qu'avec un bon état général, la résection présente une faible mortalité. Au delà de douze heures, l'infection est surtout constituée par l'association mixte du *Bacterium coli* et de streptocoques hémolytiques. La résection à cette période doit être exceptionnelle.

La perforation gastro-intestinale peut être diagnostiquée radiologiquement par la constatation d'une bulle gazeuse au-dessus du foie. Pour H. Todd (*Am. J. Surgery*, mai 1927), c'est un signe très important permettant un diagnostic précoce.

Perforation chez un enfant de quatre jours. — Butka (*J. of Am. med. Ass.*, juillet 1927) insiste sur la rareté des ulcères d'estomac chez le nourrisson par comparaison avec l'ulcère du duodénum. Il trouve dans la littératire trois cas de perforation de l'estomac avant deux mois. Dans son observation, il s'agit d'un enfant de 3^{kg},800 qui au troisième jour eut de la fièvre, au quatrième jour des selles sanglantes et des vomissements ; au cinquième jour, un ballonnement de l'abdomen sans doute en rapport avec la perforation. A l'autopsie, on trouva un ulcère perforé de la grande courbure.

Traitement médical de l'ulcère. — Comme conséquence de la théorie infectieuse, Goldberg (*J. of Am. med. Ass.*, 30 juillet 1927) insiste sur l'importance du traitement des lésions dentaires. Sur 19 cas où le *Streptococcus fecalis* a été trouvé dans les dents, dix-sept fois il y avait une maladie stomacale. En nettoyant et en guérissant les dents, on obtient une amélioration des symptômes gastriques.

Ryckewaert (*Thèse Lille*, 1927) a étudié l'action de la génatropine dans les spasmes de l'estomac et de ses orifices. Il a constaté une action nette non seulement sur les spasmes, mais encore sur l'hypersécrétion gastrique et, dans toutes les observations, il a vu disparaître le liquide d'hypersécrétion surmon-

tant le niveau de bouillie barytée. L'analyse montre de même que la génatropine diminue la sécrétion chlorhydrique, elle abaisse le taux de l'acidité ainsi que celui du pouvoir peptique. Antispasmodique et modératrice des sécrétions gastriques, elle constituerait donc le traitement de choix de l'ulcère gastrique.

Alcalins. — Petschcher recommande le sulfate de baryum pur dans le traitement de l'uleus (*Med. Kl.*, 11 novembre 1927). La durée de la cure a varié entre dix jours et cinq semaines. Sur 33 cas, il y eut trente et une fois ou une disparition totale des douleurs ou une très grande amélioration. Dans deux cas, l'action fut nulle.

Loewenhart et Grandall (*J. of Am. med. Ass.*, 14 mai 1927), étudiant l'action des divers alcalins sur l'acidité gastrique, opposent au bicarbonate de soude, au carbonate et à l'hydrate de magnésie, le carbonate de chaux comme étant le meilleur des alcalins, parce que très doux, insoluble, n'ayant aucune action sur l'intestin et ne déterminant pas de troubles dans l'équilibre acide-base et sur le métabolisme des corps minéraux. Un gramme de carbonate de chaux neutralise $0^{gr},73$ HCl.

F. Moutier et Porcher (*Presse méd.*, 7 septembre 1927) ont traité 12 cas d'ulcère cavitaire de la petite courbure, donnant à l'examen radiologique des images allant de l'éperon à l'ampoule renflée, existant les uns depuis plusieurs mois, les autres depuis plusieurs années, par le régime lacto-farineux banal, le bismuth et l'atropine en injections sous-cutanées. Ils ajoutent des alcalins pour calmer les douleurs et surtout au moment de celles-ci. En général, le gain thérapeutique était extrêmement rapide, l'amélioration subjective et les modifications subjectives contrôlées à l'écran étant rigoureusement parallèles. Au point de vue radiologique, il est habituel de voir se modifier l'image aux rayons en une dizaine de jours. Puis l'on voit céder le spasme et la guérison pourra être tenue pour réelle lorsque toute trace de cavité aura disparu. Il peut persister pendant quelque temps une rigidité segmentaire de la petite courbure. La guérison a été obtenue au moins en six semaines, au plus en trois à six mois, le délai de deux mois pouvant être tenu de constance moyenne.

Insuline. — Gurwitsch et Permjakow (*Kl. Woch.*, 5 février 1927) étudient l'action de l'insuline sur les fonctions de l'estomac. A la dose de 10 à 20 unités, elle augmente l'acidité. Elle serait surtout indiquée dans les troubles asthéniques de la fonction gastrique.

Simnitzki (*Wien. Kl. Woch.*, 29 décembre 1927) estime que les ulcères se développent sur un terrain d'acidose. L'insuline comme alcalinisant est donc indiquée comme traitement de l'ulcère. Cependant l'insuline a une action vagotrope et augmente la sécrétion stomacale.

Pourtant les recherches faites avec la collaboration de Lande lui montrent que, chez les ulcéreux, l'insuline fait passer de la vagotonie au tonus normal et qu'elle empêche les manifestations de la spasmophilie. En même temps se montre une tendance vers l'alcalose qui joue un rôle dans la diminution de la vagotonie. Il a soigné par l'insuline 12 malades atteints d'ulcères récents, 6 malades récidivants et 8 ulcères compliqués, en les laissant à leur nourriture habituelle s'ils étaient ambulatoires, avec seulement cette condition *sine qua non*, l'ingestion de 100 grammes de pommes de terre aux deux principaux repas. Les doses ont varié de 20 à 40 unités par jour en deux fois. Après quatre à cinq jours de traitement, il observait une diminution des douleurs, une amélioration générale, une diminution de la vagotonie. Le sang disparaissait des selles et, pour les malades du premier groupe, l'examen radioscopique fut négatif au bout de dix à quinze jours. Des 6 malades du deuxième groupe, un seul a eu une récidive, un autre fut perdu de vue. Pour les ulcères compliqués avec périgastrite, adhérences, deux d'entre eux purent reprendre le travail très rapidement, deux autres durent être opérés.

J.-L. Goyena (*La Semana medica*, 17 novembre 1927), dans un ulcère de la petite courbure, démontré par le chimisme gastrique et par la radiographie, qui avait résisté au traitement médical habituel, soumit le malade à l'insuline et en quelques semaines la guérison fut complète, ainsi qu'en témoignent les analyses du suc gastrique et les clichés radiographiques. Malgré cette guérison clinique, le malade, dans la crainte d'une récidive, se fit opérer. La pièce opératoire montre que l'ancien ulcère est pour ainsi dire comblé et recouvert d'une muqueuse du type normal. Pour l'auteur, l'insuline agit sur les infections secondaires qui entravent la cicatrisation et elle oriente le *p*H vers l'alcalinité.

F. Moutier et Porcher (*loco cit.*) ont employé l'insuline dans deux observations et n'ont pas eu de résultats aussi favorables.

Alimentation duodénale. — Einhorn (*Arch. f. Verd.*, 1927, XL, H. 1-2) préconise l'alimentation duodénale pendant plusieurs semaines. Dans les cas soignés par cette méthode, le contrôle effectué plusieurs années après a prouvé l'excellence des résultats.

Damade (*Soc. de méd. et chir. Bordeaux*, novembre 1926) présente une malade atteinte d'ulcère de la petite courbure avec niche volumineuse, guérie en trois semaines par l'alimentation duodénale.

Section du vague. — W. Hughson (*J. of Am. med. Ass.*, 2 avril 1927) a constaté que la section expérimentale du vague détermine une diminution du temps d'évacuation de l'estomac. Dans un tiers des cas, il persistait un petit reste à la fin de la période active d'évacuation qui semble dû à une mise en sommeil de l'estomac. A la suite de cette section, il devint impossible de déterminer un spasme du pylore par irritation péritonéale.

Rayons X. — Schiller et Altschul (*Strahlentherapie*, XXIV, H. 4, 1927) ont obtenu de bons résultats par le traitement de l'ulcère de l'estomac par les rayons X. Sans cure de repos, ni régime trop

spécial, ils ont soigné un certain nombre de malades de façon ambulatoire. En cas d'hémorragie, on commence par une irradiation de la rate. Dans la plupart des cas, une série d'irradiations a suffi ; parfois il a fallu renouveler le traitement au bout de quatre semaines. Des niches auparavant très visibles ont disparu au bout de quelques semaines en même temps que s'améliorait l'état général.

Degouy et Vasselle (*Soc. franç. d'électroth. et radiol.*, 22 février 1927) rapportent les observations de deux malades, atteints d'ulcère gastrique, chez lesquels un traitement radiologique eut un résultat clinique très favorable.

Diathermie. — E. et H. Bianeani (*Paris méd.*, 24 décembre 1927) montrent que la diathermie apparaît comme un des meilleurs agents que nous possédions contre les syndromes douloureux du quadrant supérieur de l'abdomen (estomac, duodénum, région solaire).

Livierato (*Il Policlinico*, Sez. prat., 25 juillet 1927) emploie les lavements d'eau salée chaude (40° et plus) dans les gastralgies, lorsqu'on peut soupçonner un ulcus débutant ou dans les melæna. Dans l'ulcère de l'estomac, pour lequel la mise au repos de l'organe est indiquée, il a obtenu de bons résultats en donnant trois fois par jour des lavements nutritifs contenant du lait tiède, une cuillerée à thé de peptone et une cuillerée à soupe de sucre. Dans un cas, il a continué ce traitement pendant vingt-quatre jours et a obtenu un succès remarquable.

Thérapeutique de choc. — Paul Ceranki (*Wien. A. f. Inn. Med.*, 1927, 6) a soigné, avec de bons résultats, 49 malades ulcéreux par des injections intramusculaires d'une caséine (yatrène-caséine). Déjà après la première injection, il y a généralement une amélioration des douleurs subjectives. Cependant les hémorragies et l'acidité ne sont généralement pas modifiées.

Thérapeutique chirurgicale de l'ulcus. — Dans son excellent livre (*Recherches de chirurgie clinique*, Masson édit., 1927), Navarro étudie de nombreux sujets de pathologie digestive ayant trait à la vésicule biliaire, à l'ulcus peptique, à l'appendicite. Il étudie, notamment, les hépatites dans le cours de l'ulcère d'estomac, donnant parfois une tuméfaction hépatique, d'autres fois même un abcès du foie.

Il est très difficile de savoir quand on doit opérer un ulcère, et Ageron (*Zeitschr. f. Aerzt. Fortbildung*, 15 juillet 1927) montre l'importance de la gastrite dans l'étiologie de l'ulcus. Aussi pense-t-il qu'il faut envisager, avant tout, le traitement de la gastrite et qu'il ne faut pas envisager trop rapidement l'intervention, sauf s'il y a des signes de sténose du pylore.

Le gros argument des chirurgiens en faveur de l'intervention précoce est la possibilité de cancérisation de l'ulcère, s'il n'est pas opéré. Hartmann (*Soc. de chir.*, 15 février 1928) rappelle que jusqu'ici l'on considérait cette transformation néoplasique comme fréquente et que c'était là un argument en faveur de l'exérèse. Pour sa part, il arrive à la conclusion que cette dégénérescence est rare. Cunéo et P. Duval croient aussi qu'on a beaucoup exagéré la fréquence du cancer greffé sur l'ulcère.

Finsterer (*Med. Kl.*, 15 avril 1927) envisage lui aussi les indications de l'intervention. Il pense tout d'abord que les ulcères aigus sont justiciables uniquement du traitement médical. Dans l'ulcère chronique, il ne reconnaît comme indications absolues que la perforation aiguë, l'hémorragie profuse, les hémorragies à répétition, l'inanition menaçante par sténose du pylore et le soupçon de dégénérescence maligne. Comme indications relatives, il retient l'échec renouvelé des divers traitements médicaux, l'existence d'une grave hémorragie antérieure et enfin l'indication sociale, pour permettre à certains malades de reprendre rapidement le travail. Il étudie aussi l'indication locale, c'est-à-dire ce fait qu'un malade habitant la campagne et éloigné d'un centre chirurgical doit être opéré plus rapidement qu'un autre, de façon à le mettre à l'abri des complications possibles. Finsterer a fait 850 résections et n'a perdu qu'un seul malade (de pneumonie).

Brown (*Lancet*, 7 mai 1927) donne la préférence à la résection qui lui a donné de très bons résultats, tandis que la gastro-jéjunostomie ne lui a donné que 55 p. 100 de guérisons.

Il y a une tendance assez nette à préférer la résection à la gastro-entérostomie. A propos d'une série de neuf observations de Leclerc, Lecène (*Soc. de chir.*, 15 février 1928) montre que la résection pure et simple de l'ulcère de la petite courbure est certainement insuffisante, car elle ne modifie pas le rythme d'évacuation de l'estomac. D'autre part, la gastro-entérostomie peut donner, en présence d'un gros ulcère calleux adhérent au foie, au pancréas chez un sujet affaibli, des résultats nullement négligeables. En somme, ces cas mis à part, on s'oriente, semble-t-il, vers la gastro-pylorectomie. Cependant Alglave défend la gastro-entérostomie et Hartmann montre que la stase gastrique est une cause de récidive d'ulcère. Même en associant la gastro-entérostomie à la résection, on peut avoir des résultats mauvais s'il y a au-dessous de la bouche un cul-de-sac gastrique mal drainé.

De même Delore et Amouroux, puis Gouilloud (*Soc. nat. de méd. Lyon*, 4 janvier 1928) soulignent les résultats remarquables de l'hémi-gastrectomie.

Otto Hildebrand (*D. Z. f. Chir.*, Bd. CC, 1927) reconnaît les bons résultats des résections, mais il en montre les difficultés. Il faut conserver la gastro-entérostomie chez les affaiblis ou quand l'ulcère est inopérable.

Madlener (*Zent. f. Chir.*, 19 février 1927) ne résèque plus les ulcères près du cardia, mais il fait un Billroth I comme opération indirecte. Les ulcères de la partie moyenne et du segment pylorique sont généralement réséqués. Il réserve la gastro-entérostomie aux vieillards avec mauvais état général, aux cas de rétrécissement pylorique cicatriciel et aux ulcères

du duodénum. Il ajoute peu de crédit au danger possible de cancer évoluant sur un ulcère laissé en place.

Bumm (*Arch. f. Kl. Chir.*, 31 mars 1927) a fait la résection transversale chez 28 malades. 22 sont indemnes de tout trouble, 3 présentent des troubles adhérentiels, 2 une récidive d'ulcère, 1 souffre d'états spasmodiques. L'acidité du suc gastrique se trouve en général abaissée par l'opération. La diminution du contenu gastrique en acide après repas d'épreuve est d'autant plus forte que la résection est rapprochée du cardia.

M. Kostich (*Sprshi arkiv za Celokupno Lekarstvo*, mars 1927) tire de 217 interventions les conclusions suivantes :

La gastro-entérostomie donne de bons résultats cliniques dans l'ulcère du duodénum, mais l'ulcère de la petite courbure est moins bien influencé. Il préfère donc la résection.

Pamperl et Schwartz (*Bruns Beit. z. Kl. Chir.*, 1927, n° 2) donnent un travail statistique portant sur 637 cas d'ulcères gastro-duodénaux. 397 gastro-entérostomies ont donné 183 guérisons complètes, 13 cas avec de légères douleurs, 7 très améliorés, 7 peu améliorés, 5 non guéris, 113 malades non revus, soit un pourcentage de guérisons certaines de 51 p. 100. 240 résections ont donné 129 guérisons complètes, 18 cas avec légères douleurs, 5 très améliorés, 2 peu améliores, 8 non guéris, 45 malades non revus, soit un pourcentage de guérisons certaines de 63 p. 100.

J. Bloch et Mayer (*Soc. de chir.*, 14 décembre 1927) ont opéré 27 ulcéreux par la méthode de Kocher et 25 ont guéri complètement, deux ayant dû subir une réintervention qui a entraîné une guérison sans doute définitive.

Stolz et Kuhlmann (*Soc. de méd. du Bas-Rhin*, 25 juin 1927) ont traité 14 malades par la résection médiogastrique et ont observé souvent des troubles d'évacuation de l'estomac. Ils donnent la préférence à la gastro-pylorectomie large, toutes les fois qu'elle est possible.

Borger (*Arch. f. Kl. Chir.*, 1926, f. 3) conclut de 373 interventions que la résection par le Billroth I ou II est préférable à la gastro-entérostomie. Il a 54 p. 100 de guérisons après la gastro- entérostomie et 93,25 après la résection.

Ce qui crée l'abandon relatif de la gastro-entérostomie, c'est la fréquence des insuccès. Engelhard Hertel (*M. med. Woch.*, 7 octobre 1927) étudie ces facteurs d'insuccès dont le plus important est l'ulcère peptique. En dehors de cette complication grave, on peut observer la constitution d'un cercle vicieux, l'iléus, l'occlusion, les périgastrites post-opératoires. Il peut y avoir également des troubles fonctionnels intestinaux, avec diarrhée.

Ces insuccès ont été également étudiés par Gosta Bohmansson (*Acta Chir. Scandinava*, 28 juillet 1927) qui, dans 14 cas opérés par gastro-entérostomie, a observé la continuation ou le retour des douleurs. Il y avait ou des symptômes douloureux gastriques ou bien des manifestations colitiques. Dans les premiers cas, il a fait une gastrectomie ; dans les autres, il a supprimé la gastro-entérostomie et, par la restitution du passage normal, il est arrivé à supprimer à peu près complètement les douleurs.

Ce qui peut expliquer la persistance des troubles, c'est que, chez les gastro-entérostomisés, Einar Perman (*Acta Chir. Scand.*, 1927, f. 5 et 6) a constaté que la teneur acide n'a pas diminué et quelquefois même a augmenté après l'intervention. Au contraire, lorsqu'il y a une résection importante, on trouve de l'hypo-acidité ou même de l'anachlorhydrie.

Glaessner (*W. Kl. Woch.*, 6 octobre 1927) a montré que, sous l'influence de la résection, les sécrétions duodénales sont diminuées et moins alcalines.

Urrutia (*Arch. Mal. App. dig.*, avril 1927) a observé 229 ulcères jéjunaux secondaires, parmi lesquels 227 ont été vérifiés opératoirement et 2 par autopsie. L'opération primitive fut dans 9 cas une pyloro-gastrectomie plus ou moins large du type Billroth II ou Polya. Dans les 220 ulcères consécutifs à la gastro-entérostomie, celle-ci avait été antérieure deux fois, en Y trois fois et postérieure dans les autres cas.

Abbati (*La Radiol. med.*, juillet 1927) discute les symptômes radiologiques de l'ulcus peptique jéjunal post-opératoire et conclut que, dans la plupart des cas, on peut parvenir à faire un diagnostic radiologique certain. Seuls les signes radiologiques directs, tels que la niche et le spasme, ont une valeur décisive. Les signes indirects présentent également de la valeur et permettent d'orienter vers la conclusion de l'existence probable de la lésion.

Dans un travail important, Gutmann et Jahiel (*Soc. de gastro-ent.*, 14 novembre 1927) ont présenté quelques observations d'ulcus peptiques dont l'intérêt réside dans ce fait que le diagnostic clinique et radiologique a pu être fait. Les douleurs sont incomparablement plus violentes que dans la majorité des ulcus gastriques ou duodénaux ; leur horaire est en général hypertardif. Cette douleur siège plus bas que celle de l'ulcus habituel. Mais c'est surtout aux radiographies en série qu'il faut s'adresser. La niche a été trouvée dans tous les cas, siégeant sur l'anse ou sur la bouche même de gastro-entérostomie. Enfin, l'injection barytée de l'anse efférente à la sonde d'Einhorn donne souvent d'utiles renseignements.

Le traitement chirurgical de l'ulcère peptique est parfois difficile. Déjà, en 1924, Kreuter, dans un cas d'ulcère peptique du jéjunum développé après gastro-entérostomie rétrocolique avec anse courte, avait laissé l'ulcus avec l'anastomose et réséqué largement le pylore et l'antre. Le résultat fut remarquable. J. Koch (*Zent. f. Chir.*, 19 mars 1927) a essayé cette résection palliative dans 4 cas d'ulcère peptique. Les résultats furent loin d'être brillants.

Duodénum.

Les mouvements du duodénum. — Des recherches de A. Borcesco, H. Béclère et P. Porcher (*Arch.*

Mal. App. dig., juin 1927), il semble résulter que le duodénum présente à l'état normal trois sortes de mouvements : *a*) les mouvements servant au brassage des aliments, effectués par des mouvements pendulaires ; *b*) les mouvements servant à leur progression ou leur évacuation, représentés par les mouvements péristaltiques ; *c*) les mouvements antipéristaltiques normaux, connus surtout depuis les expériences de perfusion de P. Carnot, qui, par leurs caractères fugaces, échappent pratiquement à l'examen, et les mouvements antipéristaltiques pathologiques. Ces derniers s'accompagnent toujours d'une dilatation de l'organe. Ils sont provoqués, soit par divers spasmes, dus à une lésion proximale de l'organe ou à un processus réflexe par lésion d'un organe voisin, soit par une compression de l'organe, comme dans les diverses sténoses.

Selon Bolton et Salmond (*Lancet*, 11 juin 1927), l'antipéristaltisme augmente le temps de passage des aliments dans le duodénum et assure leur mélange avec les sucs digestifs. Au cours de la digestion, le sphincter pylorique se détend, permet le reflux des aliments du duodénum dans l'estomac et régularise l'acidité du suc gastrique.

Selon Renaux (*Soc. de méd. de Paris*, 28 mai 1927), les contractions antipéristaltiques ne persistant pas à l'examen en position couchée ont pour cause des troubles de la statique abdominale. Celles persistant au niveau des deux premières portions reconnaissent le plus souvent comme cause une lésion des voies biliaires s'il n'y a pas d'ulcus. Au niveau des autres portions duodénales, elles indiquent un obstacle mécanique ou réflexe.

Pribram et Kleiber (*Fortschr. auf dem Geb. der Röntgenst.*, 1927, XXXVI, H. 4) préconisent un nouveau procédé d'examen radiologique du duodénum. Après une injection d'atropine, on introduit la sonde duodénale et, lorsqu'elle est en place, on injecte 20 centimètres cubes d'une émulsion légère de baryum, que l'on fait suivre d'une insufflation du duodénum. Les images obtenues seraient très fines et très nettes.

Dyspepsie duodénale. — René Gaultier (*Soc. de gastro-ent.*, 14 mars 1927) décrit à nouveau les dyspepsies duodénales qu'il avait déjà ébauchées dans sa thèse de 1904. Le syndrome duodénal se traduit par des douleurs péri-ombilicales et sus-ombilicales, avec nausées fréquentes, des régurgitations d'un liquide visqueux, alternatives de constipation et de diarrhée, tympanisme abdominal et symptômes généraux de fatigue et amaigrissement. L'examen des selles montre un syndrome de stéarrhée. Le tubage duodénal permet de déceler, soit une insuffisance biliaire, soit une insuffisance pancréatique externe. On peut, par la radiologie, relever des modalités variées de transit duodénal, des déformations, des coudures, des allongements. Le traitement médical a recours à l'emploi des médicaments nervins (belladone, jusquiame, chanvre indien, stramoine, camphre, etc.), des cholagogues et des stimulants de la fonction pancréatique, aux tubages duodénaux ; mais, d'autres fois, on sera amené à établir un traitement chirurgical, levée de brides péritonéales, dérivation par gastro-entérostomie ou duodéno-jéjunostomie.

Stase duodénale. — Madinaveita (*Los Progresos de la Clinica*, 1927) montre qu'il est des dilatations duodénales non ulcéreuses. La cause de ce syndrome peut être congénitale, mais le plus souvent il faut incriminer une périduodénite, des tumeurs de la tête du pancréas et enfin la compression mésentérique. Le tableau clinique est celui de l'ulcus duodénal.

Dans l'observation de Charrier (*Soc. de chir.*, 30 novembre 1927), il se fit une dilatation aiguë et spontanée du duodénum sans étiologie satisfaisante. Bloom et Arens (*Journ. of Am. med. Ass.*, 15 octobre 1927) considèrent que, le plus souvent, la stase duodénale est le résultat d'une duodénite, elle-même consécutive à une cholécystite, à un ulcus duodénal, à une appendicite ou à une colite. Sur 200 cas, 120 fois la vésicule biliaire était en cause.

Navarro (*Soc. de chir.*, 30 novembre 1927) relate trois cas de compression duodénale, le premier par une pancréatite hypertrophique, le deuxième par ganglion tuberculeux de la racine du mésentère, le troisième par une corde péritonéale causée par un rein mobile.

Dans le cas de Swyngdehauw (*Réunion médico-chir. Lille*, 17 janvier 1927), la compression du duodénum était réalisée par un rein polykystique.

E.-L. Kellogg et W.-A. Kellogg (*Radiology*, juillet 1927) montrent que la stase duodénale, manifestation de l'entéroptose, peut être due à des facteurs mécaniques. En cas de gastroptose, une ceinture ou la gastropexie améliorent les symptômes. Mais l'inflammation des ligaments duodénaux, la duodénite provoquant des adhérences rétropéritonéales de l'angle inférieur pourront faciliter la stase.

En dehors de ces faits bien connus, les auteurs étudient deux autres variétés d'obstruction, la première due au prolapsus de l'intestin grêle dans le bassin et à la compression du jéjunum par le bord pelvien ; la seconde variété se caractérise par une compression artérielle, se produisant en hyperfixation de l'artère hépatique et causée par la compression d'une branche de l'arc anastomotique entre les artères coliques droites et la colique moyenne.

La compression de la troisième portion est plus connue et dépend des dispositions anatomiques de la mésentérique supérieure et de ses branches.

Dans le cas de Labbé et Seligman (*Soc. de gastro-ent.*, 14 février 1927), ce qui est remarquable, c'est la latence complète qui a fait de la sténose et de la dilatation sus-stricturale une surprise d'autopsie.

Pour J.-A. Wolfer (*Radiology*, juillet 1927), le diagnostic doit être fait avant l'intervention et il faudra déterminer autant que possible avant l'opération les facteurs en cause.

Pour J.-C. Bell et J.-P. Keith (*Radiology*, juillet 1927), la mobilité anormale du côlon se rencontre assez souvent en même temps que les obstructions chroniques partielles du duodénum, et cette association est beaucoup plus fréquente et plus significative qu'on ne le reconnaît habituellement.

R. Sanker (*Arch. f. Kl. Chir.*, 29 janvier 1927) relate six observations de rétrécissements duodénaux.

Selon A. Bernstein (*Fortschr. a. d. Geb. d. Rœntg.*, juin 1927), il ne faut pas méconnaître la stase par atonie du duodénum. Dans ce cas, tout le duodénum est visible, les résidus sont persistants, même après un temps d'observation prolongé (deux à quatre heures).

Les sténoses duodénales donnent lieu à des symptômes toxiques extrêmement graves qui ont été étudiés par A. Landau, B. Joehweds et R. Pekielis (*Arch. Mal. App. dig.*, janvier 1928). Les états toxiques provoqués par la sténose de la partie supérieure du tube digestif se caractérisent par un syndrome sérologique composé de trois signes : une augmentation de la réserve alcaline, une diminution du taux des chlorures, une augmentation du taux de l'urée. Les causes de l'augmentation des bases et de la diminution du Cl dans le plasma dépendent sans doute de la déperdition par les vomissements d'un liquide contenant des substances acides et du Cl. L'azotémie est due pour une part à la concentration exagérée du sang, mais surtout aux lésions rénales causées par l'intoxication générale. Ces états accompagnent aussi bien la sténose pylorique que la sténose duodénale, et les auteurs pensent que la déperdition simultanée du contenu duodénal, du suc pancréatique et de la bile n'est pas une condition *sine qua non* de ces états morbides (expériences de Walter, Kilgore et Bollman). La toxémie serait surtout produite par la déperdition de la sécrétion gastrique, c'est-à-dire par la perte des radicaux acides et chlorurés. Le traitement consistera donc à introduire dans l'organisme une grosse quantité d'eau riche en NaCl, additionnée de glycose à 10 p. 100, l'administration de substances alcalinisantes étant contre-indiquée, parce qu'elles ne peuvent qu'augmenter l'alcalose sanguine.

Selon Slocumb (*Surg., Gyn. and Obst.*, mars 1927), la duodéno-jéjunostomie est anatomiquement et physiologiquement l'opération de choix.

Diverticules. — Dans la très belle observation de Ramond, J. Quénu et Ch. Jacquelin (*Soc. de gastro-ent.*, 13 juin 1927), l'observation clinique, comme il est de règle, ne permit pas le diagnostic, car la plupart des symptômes semblent empruntés à la sténose duodénale. L'examen radioscopique fit faire le diagnostic, ce qui permet de penser que si les diverticules du duodénum ont passé longtemps pour une rareté, ce n'était que faute d'un examen radioscopique. La thérapeutique de choix, qui a d'ailleurs été appliquée dans cette observation, semble bien être la résection pure et simple du diverticule quand la dissection est possible.

Même opinion chez Peugniez (*Soc. de méd. de Paris*, 26 novembre 1927), qui a extirpé un diverticule de la deuxième portion. Bonneau (*Soc. des chir. de Paris*, 18 mars 1927) a guéri son malade par enfouissement et gastro-entérostomie. Villandre (*Ibid.*, 20 janvier 1928) a de même obtenu opératoirement la guérison d'un diverticule de la deuxième portion. Sabatono (*Il Policlinico*, Sez. med., 1er juillet 1927) montre le contraste entre les statistiques anatomiques qui prouvent l'existence de diverticules dans la proportion de 3 p. 100 et l'examen clinique et radiologique qui n'en décèle que 0,1 à 1,5 p. 100.

Gaultier (*Soc. de méd. de Paris*, 9 décembre 1927) présente une observation de diverticule, que l'on a pu mettre en évidence en recherchant les signes de dyspepsie duodénale, dont il a montré l'importance. A la même séance, Renaud apporte deux nouvelles observations.

Selon Polgar (*Gyogyaszat*, t. LXVII, no 3, 1927), la cause du diverticule du duodénum réside dans les affections de l'organe ou des organes voisins ainsi que dans les processus qui augmentent la pression abdominale.

Cette explication serait d'accord avec les faits tels que ceux de Rosenthal (*Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir.*, 1927, L. XL, H. 2) qui, dans deux cas, en même temps que l'ulcère a trouvé derrière le pylore un diverticule comprenant toutes les couches de la paroi. L'apparition de ce diverticule en dehors des formations congénitales isolées, est uniquement explicable par les altérations de la paroi de l'ulcus en voie de cicatrisation.

Ulcus duodénal et voies biliaires. — Pour Kall et Siebert (*Kl. Woch.*, 3 décembre 1927), l'ulcus duodénal conduit dans un tiers des cas à des altérations des voies biliaires d'excrétion. Ces altérations sont caractérisées par des traînées cicatricielles sur les voies biliaires, par l'œdème de la muqueuse duodénale ou par des spasmes des canaux. Il est très important de connaître le tableau clinique ainsi surajouté. Parallèlement, le taux de la bilirubine augmente dans le sérum (1 milligramme p. 100 et au-dessus).

Sa forme intestinale. — Pron (*Soc. de méd. de Paris*, 11 novembre 1927) insiste sur la fréquence du type hyperchlorhydrique simple, mais aussi sur ce fait que dans environ 10 p. 100 des cas, l'ulcère gastro-duodénal a une symptomatologie anormale. Il affecte le type hypochlorhydrique ou bien il se manifeste par des troubles intestinaux à type entérocolitique rebelle. Seul, le laboratoire peut faire le diagnostic.

Signes radiologiques. — Vasselle (*Soc. franç. d'électr. et de radiol.*, 11 novembre 1927) rappelle que l'ulcère duodénal, qui est souvent un ulcère pénétrant ou extériorisé, ne se traduit qu'exceptionnellement par des signes directs (niche ou image diverticulaire). Les déformations accusées que l'on rencontre souvent, sont produites par un spasme déterminé par l'ulcère.

Perforation. — De Witt Stetten (*Am. J. of. méd. Sc.*, août 1927) a observé dans les heures qui ont suivi la perforation d'un ulcère duodénal, un ballonnement localisé au quadrant inférieur gauche de l'abdomen qu'il considère comme un symptôme précoce d'une lésion perforante siégeant dans l'hypocondre droit et qui est d'ordinaire un ulcère duodénal. Ce ballonnement serait produit par la contracture de défense des trois autres quadrants tandis que le quadrant en question encore épargné demeure relâché.

Cancer du duodénum. — Le cancer du duodénum est relativement rare. Lemaître et Loé (*Soc. de méd. du Nord*, mars 1927) rapportent une observation de néoplasme sténosant sous-vatérien de la seconde portion dont le diagnostic, établi radiologiquement, fut confirmé par l'intervention.

Pauchet et Cuguet (*Ac. de méd.*, 1er mars 1927) publient un cas de cancer de la quatrième portion et firent avec succès une résection de 10 centimètres de duodénum avec anastomose duodéno-jéjunale ; c'est la deuxième fois que cette opération est pratiquée.

Duodénum mobile. — Pierre Duval (*Soc. de chir.*, 11 mai 1927) présente une observation de duodénum mobile due à Marc Breton. Il s'agit d'une malformation rare et mal connue. La malade présentait des crises épigastriques trois ou quatre heures après le repas, évitables par le décubitus dorsal. A l'opération, mobilité extrême du duodénum, sauf au niveau des troisième et quatrième portions qui étaient normalement fixées. Duodéno-jéjunostomie sous-mésocolique complémentaire. Il peut exister deux formes : la mobilité peut être totale ou au contraire partielle, s'arrêtant à la partie moyenne de la deuxième portion. Robineau a observé un cas semblable pour lequel il fit une gastro-entérostomie.

Intestin.

Les colites. — Desgeorges (*Revue de méd.*, 1927, no 2) étudie l'intoxication intestinale chronique, résultant des poisons bactériens pénétrant dans la circulation et provenant du *Bacterium coli*, de l'entérocoque ou des deux réunis. Les manifestations en sont multiples et se rencontrent sur l'intestin, sur les reins, le foie ou les nerfs.

Paillard (*J. méd. français*, août 1927) montre que la stase intestinale, l'entérite muco-membraneuse, la diarrhée chronique sont souvent à la base de la colibacillurie chronique.

Intoxication intestinale et immunisation de l'organisme. — Castellana et Brancoto (*Boll. dell' Inst. sieroth. Milonesa*, février 1927) montrent que chez les lapins soumis à l'auto-intoxication d'origine intestinale par des injections répétées d'extraits fécaux ou par occlusion terminale du rectum, on rencontre des modifications de la composition du sang, variations du nombre des érythrocytes, du taux d'hémoglobine et une notable leucocytose (neutrophilique). On note un abaissement des pouvoirs immunitaires, se manifestant par la dépression de l'indice opsonique et du pouvoir opsonique, par la diminution du pouvoir bactéricide *in vitro* et par la chute du pouvoir agglutinant du sérum chez les sujets vaccinés contre le typhus.

Les pigeons soumis à l'occlusion terminale perdent l'immunité naturelle contre le charbon, alors que les pigeons soumis à l'inoculation d'extraits fécaux la conservent. Ils concluent que l'état d'intoxication par les poisons d'origine intestinale peuvent se ranger parmi les causes prédisposantes aux infections.

Selon Ehrström (*Zeits. f. Kl. Med.*, février 1927), la modification du sang dans l'anémie pernicieuse serait liée à une altération de la régulation de l'hémoglobine. Cette régulation se ferait par l'intermédiaire d'une hormone d'origine endocrinienne. Il émet l'hypothèse que cette hormone proviendrait de l'intestin et qu'ainsi s'expliquerait la production de l'anémie pernicieuse après les affections gastro-intestinales.

Le réflexe ortho-colique. — Baccarini (*Riforma med.*, 14 mars 1927) étudie le réflexe exonérateur qui se produit chez certaines personnes dès qu'elles quittent le lit, c'est-à-dire lorsqu'elles passent de la position horizontale à la position verticale. Les selles du début sont formées, puis il y a expulsion de matières pâteuses ou en bouillie. L'auteur pense que ce réflexe ortho-colique est provoqué lorsqu'à la ptose vient s'ajouter la colite avec une excitabilité nerveuse particulière. Ces symptômes sont améliorés par le port d'une ceinture et par un traitement médicamenteux et diététique de la colite.

La question du colibacille. — Le coli-bacille est le plus souvent un saprophyte banal de l'intestin, tandis que dans d'autres circonstances il devient pathogène sans que l'on puisse savoir quelles sont les causes de ces variations. Pour Hoder, le colibacille fait partie du groupe coli-typhus-paratyphus, et il aurait pu constater la transformation du colibacille en paratyphique (*Fortschritte der Med.*, 8 juillet 1927).

Ce fait que le colibacille est l'hôte normal de l'intestin a été mis à profit par Fr. Heim (*Med. Welt.*, juin 1927) dans des conditions assez curieuses. Chez un enfant de quinze mois atteint d'entérite, l'examen des selles donnait une flore intestinale tout à fait atypique et l'entérite continuait malgré tous les traitements. L'auteur voulut remplacer les microbes anormaux par des colibacilles. Ayant fait cultiver des colibacilles, il donna le soir un purgatif (huile de ricin) et, le lendemain matin, il administra la culture en lavement à basse pression. Il y eut rapidement une amélioration, puis une guérison. Dix jours après, l'examen des selles donnait une flore normale.

La flore intestinale. — J.-Ch. Roux et Goiffon (*Soc. de gastro-ent.*, 11 juillet 1927) montrent que dans bien des affections chroniques du côlon, on constate que tantôt la putréfaction, tantôt les fer-

mentations peuvent dominer, mais quand, sous l'influence de causes que nous ne connaissons pas, s'est installée une déviation de la flore intestinale, elle tend à se stabiliser et à persévérer

Chez d'autres, la composition chimique se modifie de façon insidieuse. D'une tendance aux putréfactions, le malade passe à une fermentation parfois très élevée. Un régime alimentaire donné et une médication ont pu rétablir l'équilibre intestinal : brusquement, sans cause apparente, des désordres nouveaux apparaissent, s'aggravant en quelque sorte à mesure que le malade suit de plus près le régime fixé. Ces accidents tiennent au changement complet de la flore bactérienne de l'intestin. Le régime qui était primitivement utile, devient, dans ces conditions, une nouvelle cause de troubles intestinaux.

Sanarelli (*Ann. Inst. Pasteur*, janvier 1927) a étudié les spirochètes cæcaux, et ses expériences lui ont montré l'existence de symbioses staphylococco-spirochétiennes. C'est à ce rôle symbiotique que se bornerait l'action des spirochètes intestinaux en pathologie digestive. Leur présence indique un développement exagéré du microbisme intestinal.

Nanna Svartz (*Acta med. Scand.*, 1927, suppl. 20) est arrivé à cultiver les clostridies. Elles montrent deux formes de développement, les unes ayant la forme de clostridies avec tendance à l'iodophilie et à la formation de spores, les autres ayant la forme de bâtonnets sans caractères particuliers et pouvant être confondus avec les autres microbes et qui ne sont pas iodophiles. La pullulation microbienne de l'intestin dépend beaucoup de la concentration en ions H de l'intestin grêle. Pour une concentration de *p*H 5,5 à 6,5, d'après Lloyd Arnold (*Klin. Wochenschr.*, 26 mars 1927), il se forme dans le duodénum une substance bactéricide.

En dehors du colibacille et de l'entérocoque, d'autres microbes peuvent être causes d'accidents intestinaux. Pour W.-S. Wyatt (*Am. J. of med. Sc.*, août 1927) le *Bacillus fecalis alcaligenes* peut être la cause d'affections locales telles que l'entérite ou la pyélonéphrite.

Spasmes. — Si l'on admet la théorie infectieuse des colites, toutes les maladies microbiennes pourraient donner lieu à une exacerbation de l'irritation intestinale et de ses symptômes tels que le spasme. Sanarelli a montré dans ses travaux que les microbes des maladies infectieuses peuvent être éliminés par l'intermédiaire de la voie sanguine au niveau de l'intestin, et donner lieu aux symptômes de colite. Gaehlinger (*Paris méd.*, 9 juillet 1927) envisage principalement la pathogénie infectieuse des colites et donne comme preuve l'amélioration des symptômes et en particulier du spasme par la vaccination buccale.

Mendershausen et Kohn (*Med. Klin.*, 31 décembre 1926) décrivent des accidents douloureux du côlon terminal, accompagnés de constipation et à l'origine desquels ils retrouvent presque toujours un épisode grippal ou une infection des voies respiratoires supérieures. Tandis que Preusz, après avoir, lui aussi, étudié ces accidents, les considérait comme des lésions inflammatoires, Mendershausen et Kohn les envisagent comme un spasme nerveux d'origine toxique, qui survient chez des sujets prédisposés en état de déséquilibre vago-sympathique.

Timbal (*Paris méd.*, 24 août 1927) étudie l'arythmie du gros intestin, en détaille les symptômes cliniques et les signes physiques (radioscopie). Cette arythmie a pour origine une atteinte plus ou moins sévère du système nerveux intestinal, qui réagit d'une manière exagérée, comme il arrive dans certaines affections cardiaques avant les premières crises d'asystolie.

Stase intestinale chronique. — Chiray et Lebon (*Presse méd.*, 25 mai 1927), étudiant la stase intestinale chronique, pensent qu'il faut un élément surajouté pour que la stase s'accentue au point de déterminer la coprémie. Ils sont tentés de croire que cet élément réside dans la colite, qui exagère l'action frénatrice des anneaux de contraction. Ils pensent avec Pauchet et Gaehlinger que cette colite ajoutée à la stase permet les résorptions microbiennes et toxiques ainsi que l'atteinte directe des filets nerveux intestinaux, toutes causes d'où dérivent le spasme et l'atonie. C'est cette colite surajoutée que doit viser le traitement médical. Outre la forme commune, ils décrivent les formes hépato-biliaires, les formes rénales, les formes fébriles et les formes anémiques.

Colite acide des tuberculeux. — Courcoux et Godel (*Presse méd.*, 9 avril 1927) signalent l'extrême fréquence de l'hyperacidité organique légère des selles des tuberculeux divers. Cependant cette acidité peut s'exagérer sous des influences diverses (menstruation), se traduisant, dans les formes frustes, par des douleurs en barre qui sont parfois le seul symptôme, dans les formes franches par le météorisme, des selles d'évacuation précoce, avec amidon libre et cellules abondantes, flore iodophile, augmentation des acides de fermentation. Cette colite acide peut précéder l'extériorisation de la tuberculose pulmonaire ou bien elle se montre pour la première fois avec ou après le début apparent de la tuberculose pulmonaire. Ces symptômes intestinaux ont une fâcheuse influence sur l'état général. Outre le régime, on fera appel aux charbons, au bismuth, associés ou non à la belladone.

Sigmoïdo-Diverticulose et Sigmoïdo-Diverticulite. — A côté des inflammations diffuses du côlon gauche, étendues en surface, mais limitées en profondeur et n'impliquant que peu les tissus péri-intestinaux, Cawadias (*Arch. Mal. App. dig.*, juillet 1927) décrit les inflammations segmentaires, limitées en surface, mais étendues en profondeur et impliquant les tissus péri-intestinaux. La sigmoïdite n'existe pas en tant que colite segmentaire du côlon gauche, de même que la typhlite n'existe pas en tant que colite segmentaire du côlon droit. L'anse sigmoïde communique largement avec le reste du côlon ; son inflammation s'étend forcément au rec-

tum et même au côlon ascendant. Seule l'inflammation des diverticules reste segmentaire. Il faudra, dans ces cas, combattre la stase du côlon gauche, pour empêcher la stase fécale du diverticule, mais, quand il s'agit de diverticules complètement oblitérés, il faudra intervenir chirurgicalement.

Spriggs et Marxer (*The Lancet*, 21 mai 1927) étudient ces diverticules de l'intestin qui sont surtout fréquents sur le côlon descendant. Dans cette longue étude illustrée de très belles radiographies, ils étudient les divers stades depuis le stade prédiverticulaire dans lequel il n'y a que de petites irrégularités convexes jusqu'aux diverticulites inflammatoires constituées, plus ou moins obstruées par les calculs stercoraux. L'étiologie est encore obscure. Les auteurs ont vu fréquemment les diverticulites chez des malades présentant des foyers septiques (dents, spondylites) et considèrent que les premières altérations du stade prédiverticulaire sont vraisemblablement inflammatoires et non dégénératives comme le pensent certains auteurs. Il est probable que la constipation ne joue pas le rôle primitif.

Diarrhée grave et sprue. — Antoine (*Arch. Mal. App. dig.*, janvier 1928), rapportant 3 cas de diarrhée grave à allure de sprue, étudie cette affection caractérisée par une diarrhée intense, des gaz abdominaux abondants, des ulcérations linguales douloureuses, une anémie secondaire grave, un amaigrissement intense et une atrophie des glandes digestives. Depuis les travaux d'Ashford, on semble admettre l'influence pathogène d'une monilia, la *Monilia psilosis*. Outre le régime dans lequel on proscrira absolument les hydrates de carbone, on peut employer le vaccin à base de *Monilia psilosis*. Il faut également remonter l'état général et donner des extraits digestifs. La transfusion sanguine sera souvent d'un excellent secours.

La vaccination par voie buccale. — Gaehlinger et Bécart (*La vaccination par voie buccale dans l'infection intestinale*, Doin édit.) proposent cette méthode comme traitement de l'infection intestinale dont la traduction locale est la colite, mais qui, au point de vue général, peut se caractériser par des déterminations rénales, nerveuses, cutanées, circulatoires.

Gaehlinger préconise la vaccination *per os* dans la colibacillurie et dit en obtenir de très bons résultats (*Concours méd.*, juillet 1927) lorsque cette méthode est associée à l'acidification des urines. Ce procédé thérapeutique lui aurait donné d'excellents résultats dans le vertige d'origine intestinale (*Soc. de méd. de Paris*, avril 1927). En collaboration avec Bécart, il a publié une observation d'urémie d'origine intestinale, revenue à la normale sous l'influence de cette vaccination (*Soc. de méd. de Paris*, juin 1927).

Goiffon et Pretet (*Soc. de gastro-ent.*, 10 octobre 1927) font remarquer que, dans les vaccins, les microbes employés ne représentent qu'une petite partie des espèces qui pullulent dans l'intestin, et leur proportion dans la culture ne signifie pas qu'ils existaient dans l'intestin avec les mêmes proportions. Aussi pense-t-il intéressant de reprendre par la voie buccale la tillothérapie de Weinberg (isolement sans culture de la totalité des germes des selles) et préconise-t-il leur emploi dans l'infection intestinale et ses complications. Ce vaccin stérilisé par l'iode et dont l'administration est précédée d'une pilule d'extrait biliaire est donné en capsules contenant de 3 à 5 milliards de germes. Leur action serait indiscutable.

Girault (*Soc. de gastro-ent.*, 14 novembre 1927) pratique la vaccination *per os* concomitamment avec la vaccination sous-cutanée. Le bouillon-vaccin employé est un filtrat obtenu en ensemençant les matières fécales et les urines d'autre part, dans une quantité de bouillon. Après culture, ces bouillons sont filtrés et administrés par la bouche en même temps que l'on injecte des vaccins préparés selon la méthode habituelle. Il donne trois observations dans lesquelles cette méthode a mis fin aux accidents de façon très rapide.

Hugel et Delater (*Monde méd.*, avril 1927) ont employé la vaccination, soit buccale, soit sous-cutanée, dans la cure de certaines phlébites obstétricales ou gynécologiques, pour lesquelles ils ont montré le rôle des germes intestinaux dans leur étiologie.

En dehors des grosses lésions de pyélonéphrite, le colibacille peut provoquer des altérations médicales des reins, et Melnotte et Fargeau (*Soc. méd. des hôp.*, 11 mars 1927) rapportent une observation qui montre que le colibacille possède une aptitude réelle à créer des lésions rénales. Dans la même séance, les mêmes auteurs ont relaté un cas d'ictère infectieux d'origine colibacillaire guéri par la vaccination par voie buccale.

Schwartz et Schil (*Paris méd.*, 18 juin 1927) montrent l'importance des microbes intestinaux dans la pathogénie des phlébites après les opérations gynécologiques et ont obtenu de bons résultats des vaccins et en particulier de celui de Danisz.

Cependant nombre d'auteurs préfèrent la vaccination par injection. C'est ainsi que Koloman von Knorr (*W. Kl. Woch.*, 21 juillet 1927) emploie cette méthode dans le traitement des colites et dit en obtenir 80 p. 100 de résultats favorables.

Katzenstein et H. Schmidt (*Zent. f. Chir.*, 1927, n° 24) font usage d'un sérum anticolibacillaire qu'ils emploient avant chaque opération portant sur le tube digestif avec de très bons résultats.

Knorr et Nimeth (*W. Kl. Woch.*, 28 avril 1927) emploient un auto-vaccin concentré en injections intramusculaires et se sont demandé quelle influence pouvait avoir ce vaccin sur la courbe sanguine et quelles modifications se faisaient au point d'injection. Tandis que les petites doses augmentent de suite le nombre des leucocytes, les grandes doses provoquent d'abord une leucopénie, suivie d'une leucocytose au bout de deux à quatre heures. Localement, les petites doses ne déterminent pas de modifications

importantes en dehors d'une leucocytose locale, tandis que les grosses doses donnent lieu à une nécrose au point d'injection.

Autres traitements. — Erbach (*M. med. Woch.*, 13 janvier 1928) a traité 50 cas de catarrhe intestinal aigu ou chronique par l'ail (extrait). Il obtient une action nette dès les premiers jours, avec évacuations plus rares et consistance normale. Dans un petit nombre de cas, le résultat ne se manifesta qu'au bout de quinze jours.

Colite ulcéreuse. — Alors que la plupart des auteurs admettent que la colite ulcéreuse est constituée par des affections d'étiologies diverses, Schur (*W. Kl. Woch.*, 9 juin 1927), et *Aerztliche Praxis*, 1927, H. 7) considère qu'un grand nombre de cas ont une étiologie unique. Il en voit la preuve dans la localisation et dans la marche caractéristique de l'affection. Cependant le microbe ou le protozoaire causal n'ont pu être découverts. Il envisage les diverses causes possibles et a tendance à penser qu'il s'agit de protozoaires parce qu'il a obtenu de bons résultats de l'émétine à la dose de trois injections de $0^{gr},02$ par jour.

Constipation. — Lœper et Baumann (*Prog méd.*, 23 avril 1927) montrent que, dans certaines formes d'atonie intestinale, le transit initial, contrairement à toute attente, s'effectue avec une extrême rapidité. Chez certains constipés, la tête de colonne atteint le rectum dès la septième ou la huitième heure. Il y a donc un transit désordonné, n'obéissant plus à ses régulateurs qui sont les sphincters secondaires du côlon et le système nerveux autonome. Sous l'influence de la méthode d'Abrams (spondylothérapie), le cours des matières reprend le rythme normal.

La colisation de l'intestin grêle. — Dans une communication antérieure, Robineau et Laffitte (*Arch. Mal. App. dig.*, décembre 1927) avaient cru pouvoir conclure que, après colectomie, les dilatations post-opératoires du grêle ne sont pas constantes et que ce serait du côté des sutures qu'il faudrait chercher l'explication des différences observées dans les résultats éloignés. A.-G. Weiss (*Arch. Mal. App. dig.*, avril 1927), revenant sur ses travaux antérieurs (*Arch. Mal. App. dig.*, février 1926, et *Recherches sur la colectomie*, Masson éd., 1926), estime que le détail de technique dans les sutures n'explique pas la colisation, mais qu'il faut chercher l'explication dans ce fait que la dilatation de l'iléon est d'autant plus nette que la colectomie exécutée a été plus complète.

Radiologie des colites. — Selon Kantor (*Am. Journ. of Rœntgenology*, vol. XVII, 4), dans la colite, la traversée est souvent accélérée par suite de l'irritation. Au bout de six heures, le repas est déjà au niveau de l'angle gauche et, après neuf heures, il est partiellement dans le rectum ; au bout de vingt-quatre heures, le côlon est vide. Cependant, dans trois quarts des cas, on trouve la stase de la dernière portion de l'iléon, indice d'un spasme local dont on trouve des traces sur le reste du côlon.

Péricolites et périviscérites. — Au *XXXVI*e *Congrès de chirurgie*, Lardennois, rapporteur, invoque trois causes principales dans la production des péricolites : les traumatismes, les infections aiguës et les infections chroniques. Il faut admettre le rôle prédominant de la colite, même légère. Le péritoine réagissant au contact de cette inflammation permanente, des fausses membranes, des brides, des plissements se créent, puis ceux-ci, à leur tour, entretiennent la stase et ainsi se constitue un véritable cercle vicieux. Cette notion de l'infection doit donc dominer le traitement préventif ou curatif, qu'il soit, suivant les cas, médical ou chirurgical.

Le second rapporteur, Silhol, étudie les épiploïtes chroniques et il en distingue trois groupes d'importance bien inégale. Le premier groupe, le plus important, est constitué par les éplipoïtes digestives et surtout par l'épiploïte appendiculaire. Puis on trouve des épiploïtes post-traumatiques et surtout post-opératoires, et enfin le rapporteur croit nécessaire de faire la part de la tuberculose et de la syphilis dans le groupe des épiploïtes énigmatiques.

Au cours de la discussion, Alessandri émit également l'avis que les péricolites chroniques sont le plus souvent acquises et consécutives à des infections atténuées et des irritations chroniques (stase). Même avis pour Albert, Prat, Pauchet, tandis que Lambret insiste sur l'importance du terrain pour expliquer le développement de la péricolite, l'influence de l'hérédité paraissant également indiscutable.

Dans un livre récent (*Appendicite, colite, périviscérites*, Maloine édit.), Dupuy de Frenelle montre que sur trois malades opérés d'appendicite, un continue à souffrir après l'opération. Il attire particulièrement l'attention sur les voiles fibro-vasculaires qui enveloppent le cæcum chez les malades atteints d'appendicite chronique.

Walther (*Journ. de méd. et de chir. prat.*, 10 mars 1927) étudie l'épiploïte liée à l'appendicite et à la colite chronique, de beaucoup la plus fréquente. L'évolution peut se faire sans qu'il y ait aucune adhérence et l'inflammation chronique, la sclérose de l'épiploon, provoque des troubles analogues à ceux des adhérences.

Duroux (*Presse méd.*, 24 décembre 1927) montre la valeur de la péricolite droite dans la stase intestinale chronique. Il établit que d'excellents résultats peuvent être obtenus avec des interventions simples, et les opérations de suppression colique ne doivent être réservées qu'aux cas exceptionnels.

P. Bonnet (*Soc. de chir. de Lyon*, 22 décembre 1927) préconise la fistulisation cæcale temporaire réalisée à l'aide d'une sonde de Nélaton comme opération complémentaire de la libération des adhérences dans les péricolites. Il l'utilise toutes les fois que la mise au repos du gros intestin paraît indiquée.

Contre les périviscérites, Gosset, Gutmann et Jahiel (*Soc. de gastro-ent.*, 11 juillet 1927) ont pré-

conisé les injections d'éther benzyl-cinnamique à 3 p. 100 déjà recommandées par Jacobson en 1919 pour le traitement de la tuberculose pulmonaire. Ils en ont obtenu des résultats très intéressants et notamment la disparition rapide des douleurs dans la plupart de leurs observations.

Gaehlinger et Bécart (*Sc. méd. prat.*, mai 1927), considérant que les adhérences sont sans cesse ensemencées par les microbes d'origine intestinale, proposent la vaccination par voie buccale associée à la diathermie.

Appendicite. — Etiologie. — Fritz Bruning (*M. med. Woch.*, 23 décembre 1927) discute la question de l'appendicite traumatique. Se référant aux travaux antérieurs de Steinthal, à l'observation si caractéristique de Silberstein (*Med. Welt*, 1927, n° 38), il croit néanmoins à son extrême rareté, telle qu'il ne faut pas en tenir compte dans la pratique.

Abricossof (*Russkaia Klinika*, 1927, n° 36) croit à l'origine entérogène des microbes qui entrent dans la paroi appendiculaire et il en voit une preuve dans l'existence de matières fécales dans l'appendice, probablement pénétrées grâce à l'atonie de sa musculature.

Ce rôle des coprolithes a été mis en lumière par Métivet (*Paris méd.*, 21 décembre 1927) qui explique ainsi l'existence de coliques appendiculaires dont le traitement est l'ablation de l'appendice. Dans l'observation de Razemon (*Echo méd. du Nord*, 30 juillet 1927), on note de même l'existence d'un volumineux coprolithe.

Curt Pariser (*Méd. Welt*, 30 avril 1927) a vu deux malades appendicectomisés qui, dans le cours d'une grippe, présentèrent de vives douleurs dans la région opérée. Il pense que c'est là une manifestation de l'infection générale transmise par voie sanguine..

Pour Corsonello (*Brux. méd.*, 27 novembre 1927), l'appendicite que l'on rencontre à la suite des maladies infectieuses est réalisée par l'intermédiaire des germes passés à travers la voie sanguine ; elle est également fréquente au cours des inflammations des annexes et *vice versa* à cause de l'existence du ligament appendiculo-ovarique de Clado. D'autres fois, des embolies ou des troubles de circulation de l'artère appendiculaire (qui est un des quatre rameaux terminaux de la mésentérique supérieure) peuvent occasionner les accidents. Il faudrait enfin dans certains cas envisager l'augmentation de l'alcalinité du milieu intestinal et de l'appendice qui constitue un milieu favorable à la vie et au développement des germes introduits dans le tractus intestinal.

Weinberg et Davesne (*Soc. de biol.*, 22 janvier 1928), étudiant la flore microbienne de l'appendice, y ont fréquemment isolé l'entérocoque, mais à l'état de cultures peu virulentes. Aussi supposent-ils que l'entérocoque agit en exaltant la virulence des microbes associés et ils montrent que les associations avec le *Bacterium coli*, le *Bacillus proteus*, le pneumobacille de Friedlander, le *Bacillus perfringens*, le vibrion septique sont en effet très pathogènes. Il faut donc employer le sérum anti-entérococcique associé à d'autres sérums dont l'efficacité est connue pour lutter contre les cas graves d'appendicite.

Chez l'enfant, Vallery-Radot attire l'attention sur les formes hypertoxiques si fréquentes avec évolution rapide (*L'Hôpital*, décembre 1926).

Appendicite chronique. — La question de l'appendicite chronique n'est pas encore épuisée et le problème du traitement médical ou chirurgical n'est pas encore résolu.

Letulle (*Presse méd.*, 14 décembre 1927) rappelle que les histologistes sont d'accord pour proclamer que l'on ne saurait jamais prévoir ce que recèle dans ses parois un appendice extirpé et cite deux observations de femmes atteintes de douleur au point de Mac Burney, sans fièvre et sans symptôme inquiétant. A l'intervention, chez l'une, on trouva un abcès aigu, interstitiel, collecté entre la muqueuse ulcérée et le péritoine viscéral menacé de rupture ; chez l'autre, l'appendice contenait un abcès minime développé aux dépens d'une folliculite aiguë compliquée de périfolliculite, la collection atteignant le péritoine à travers les couches sclérosées de l'appendicite chronique.

G. Laroche (*Presse méd.*, 18 février 1927) confirme cette notion des surprises de l'appendicite chronique en donnant quatre observations, deux d'appendicite chronique pure, deux d'appendicite avec entérocolite chronique dans lesquelles l'appendice était rempli de pus ou ulcéré, alors qu'aucun symptôme ne permettait de prévoir ce pus ou cette ulcération.

Étant donnée la gravité de l'appendicite puerpérale, Favereau (*Soc. de méd. et de chir. de Bordeaux*, décembre 1927) conclut que chez la femme mariée il faut opérer de suite toute appendicite, dans la crainte d'une récidive à l'occasion de la grossesse. Chez la femme enceinte, il faut opérer de suite malgré la grossesse.

Pour Rouffart (*Brux. méd.*, 13 mars 1927), toute crise appendiculaire implique fatalement le traitement chirurgical, et dans l'appendicite chronique sans crises, après un diagnostic précis, c'est encore à l'opération qu'il faut avoir recours.

Cependant, pour Butka (*California and West Med.*, 4 août 1927), la notion d'appendicite chronique est plutôt basée sur des manifestations cliniques que sur des bases fonctionnelles ou pathologiques. Les cas confirmés par l'examen histologique sont très rares.

Diagnostic. — Routkewitsch (*Arch. Mal. App. dig.*, janvier 1928), devant la mise en doute de la valeur diagnostique des points douloureux décrits par Mac Burney, Munro, Clado, Lentzmann, Lantz, décrit un nouveau signe : la douleur provoquée par l'adduction du cæcum. Le malade atteint d'appendicite chronique ressent une vive douleur lorsque le médecin, atteignant le bord externe du cæcum, s'efforce de le repousser vers la ligne médiane.

Ehrlich (*Zeitsch. f. Aertz. Fortbildung*, 1[er] no-

vembre 1927) préconise l'injection de novoprotine pour faire le diagnostic. S'il y a augmentation de la douleur après cette injection, il faut opérer.

Rost (*Med. Welt*, 5 février 1927) insiste sur la fréquence des erreurs de diagnostic au sujet de l'appendicite aiguë et de l'appendicite chronique. Il signale notamment des malades opérés pour appendicite chronique et qui avaient ou un ulcère du duodénum ou des calculs de l'uretère. Au point de vue de l'appendicite aiguë chez l'enfant, il faut se méfier de l'inflammation des ganglions mésentériques qui donne la même symptomatologie.

A. Violato (*Riforma med.*, 14 mars 1927) a cherché les résultats de la sédimentation des globules rouges dans les diverses formes d'appendicite. Il a eu surtout de bons résultats dans les cas où il existait un foyer purulent intrapéritonéal (augmentation de la rapidité de sédimentation), mais il estime que les résultats ainsi obtenus ne dépassent pas ceux que l'on obtient par l'examen microscopique de la formule leucocytaire.

Le Calvé (*Revue des mal. du foie*, septembre 1927) étudie le complexe hépato-appendiculaire et conclut que, toutes les fois où l'infection n'a pas atteint simultanément le foie et l'appendice, elle paraît avoir commencé par l'appendice.

Caplesco (*Ac. de méd.*, 19 avril 1927 et 3 février 1928) revient encore sur la question de l'ictère conjonctival, signe d'appendicite, et affirme, d'après une statistique de 800 cas, qu'il n'existe pas d'appendicite sans ictère conjonctival, témoignage d'une cholécystite plus ou moins latente.

Roger Bloch (*Presse méd.*, 23 mars 1927), à propos de deux observations, montre qu'il existe deux formes d'appendicite à gauche, l'appendicite cliniquement gauche avec douleur à gauche, le cæcum étant à sa place normale, et l'appendice anatomiquement gauche avec douleur à droite et le cæcum dans la fosse iliaque gauche.

Bressot (*Presse méd.*, 4 juin 1927) montre que parfois l'endémie palustre se traduit par des manifestations trompeuses qu'il faut savoir dépister si l'on veut éviter une laparatomie inutile. Il cite cinq observations de malades ayant présenté un syndrome pseudo-appendiculaire, qui peut amener à opérer et à trouver un appendice sain.

Le Moine (*Soc. des chir. de Paris*, 20 janvier 1928) publie l'observation d'un enfant de sept ans qui présentait des phénomènes méningitiques à répétition et chez qui l'appendicectomie fit cesser complètement les crises.

Czepa (*W. Kl. Woch.*, 19 et 26 mai 1927) étudie le radiodiagnostic de l'appendicite et en conclut que tout appendice qui reste constamment imperméable après plusieurs examens consciencieux peut être considéré comme pathologique. De même, s'il reste rempli anormalement longtemps, il faut conclure qu'il est malade.

Fraikin (*Paris méd.*, 30 avril 1927) constate dans l'appendicite un spasme limité, isolé, du cæcum à l'examen radioscopique. C'est un aspect transitoire qui peut céder, ce qui permet le diagnostic avec le néoplasme ou les adhérences.

Mobilité de l'appendice. — Kossle (*Sieglers Beitrage*, 1927, H. 1) a constaté, en mettant l'appendice enlevé dans la solution de Ringer, des mouvements extrêmement nets qui sont modifiés par la chaleur, les tiraillements, les excitations mécaniques, l'électricité et surtout l'acide oxalique.

Appendicite et épilepsie. — Gutmann (*Presse méd.*, 25 juin 1927), à propos d'une observation de crises d'épilepsie à la palpation de l'appendice malade, étudie les épilepsies réflexes d'origine digestive. Il montre la fréquence du ralentissement paroxystique du pouls au cours des infections intestinales et admet que ce ralentissement peut expliquer les accidents convulsifs. Il existe aussi des troubles à allure d'équivalents épileptiques et il en donne en particulier un exemple chez une appendiculaire chronique. Il fait rentrer dans le même cadre les vertiges des dyspeptiques.

Americo Valerio (*Presse méd.*, 30 novembre 1927) publie des observations d'accès comitiaux typiques avec phénomènes épileptiques caractéristiques survenant périodiquement deux fois par mois pendant dix et onze ans, chez deux malades de dix-huit à vingt et un ans, qui disparurent après l'appendicectomie.

Appendicite chronique et sécrétion gastrique. — Gueguetschkori (*Arch. Mal. App. dig.*, mai 1927) a analysé le suc gastrique avant et après l'appendicectomie. Sur quatre observations, trois fois l'hyperacidité très prononcée était revenue à la normale trois semaines après l'ablation de l'appendice.

A. Salvin (*Med. J. and Record.*, 13 mars 1927) montre d'ailleurs que l'appendice chroniquement enflammé peut provoquer des symptômes réflexes dyspeptiques qui peuvent totalement simuler un ulcus et qui sont très améliorés par l'ablation de l'organe. Même opinion de S.-L. Innermann (*Med. J. and Record*, 1er juin 1927).

De même, Mitchell (*Brit. Med. J.*, 28 mai 1927) insiste sur le spasme du pylore d'origine appendiculaire et sur la symptomatologie ulcéreuse qui peut résulter de l'inflammation de l'appendice.

Caplesco (*Ac. de méd.*, 26 juillet 1927) insiste sur la fréquence des troubles gastriques chez de nombreux malades n'ayant jamais souffert de l'appendice.

Après l'appendicectomie, dans deux observations, de même qu'après la cure radicale de hernie, la néphrectomie ou l'ablation d'hémorroïdes, Rufanow (*Russkaia Klinika*, 1927, n° 36) a observé 5 cas d'hémorragies stomacales graves. Dans un cas, on fit une nouvelle laparatomie, mais on ne put trouver l'origine de l'hémorragie. Il semble qu'il s'agisse de thrombose ou d'embolie.

Il faut rapprocher de ces observations, celles de Sciaky (*Il Policlinico*, 27 septembre 1927), qui deux fois a observé une hématurie. Cette complication peut résulter d'une propagation infectieuse à la

vessie, d'une poussée néphrétique ou d'une atteinte directe de l'uretère droit.

Intervention. — Ferrari (*L'Algérie médicale*, juin 1927), partageant l'avis de Témoin, interventionniste à toute heure, pense qu'il faut opérer aussitôt le diagnostic fait, à toute époque et à toute heure.

Lutaud (*Soc. des chir. de Paris*, 2 décembre 1927) publie deux observations de perforations appendiculaires sans symptômes péritonéaux. Il en est de même dans celle de Dervaux (*Soc. des chir. de Paris*, 18 novembre 1927), dans celle de Cleuet (*Echo méd. du Nord*, 28 mai 1927), dans celle de Chauvenet (*Gaz. des hôp.*, 30 mars 1927).

A. Chalier pose la question du drainage (*Brux. méd.*, 10 avril 1927) et est d'avis qu'il faut opérer de façon précoce, avec ou sans drainage suivant les cas, en se basant moins sur la date de la crise que sur l'état des lésions.

Pour Reschke (*Deut. Zeits. f. Chir.*, t. CXCVII), la ligne de conduite est la suivante. Pendant les quarante-huit premières heures, intervention dans tous les cas. Après ce délai, si l'inflammation paraît limitée à l'appendice, on opère encore. S'il y a un plastron, on attend et, au besoin, on incise ultérieurement un abcès, mais si l'inflammation tend à gagner tout le péritoine, ce qui est rare, on opère aussitôt.

Phocas (*Presse méd.*, 9 mars 1927) préconise l'incision spinoso-ombilicale, qui lui donne une très bonne voie d'accès sur le cæcum, mais Basset (*Presse méd.*, 23 mars 1927) a abandonné cette voie qu'il dit ne pas présenter d'avantage particulier.

Guttmann (*Conc. méd.*, 27 novembre 1927) préconise dans l'appendicite chronique un traitement d'épreuve constitué par un régime strictement végétarien, de l'huile de paraffine ou des mucilages, la désinfection douce. S'il y a appendicite, le côlon devient insensible, mais la palpation de la région appendiculaire reste douloureuse. Cette méthode est voisine de celle de Faroy, qui conseille d'instituer pendant plusieurs mois un traitement médical de la colite et de ne se décider qu'ensuite.

Consécutivement à l'appendicectomie, même pratiquée à froid, on peut observer des complications toxiques à distance. Pommepuy (*Toulouse méd.*, 1er février 1927) a observé deux cas de parotidite post-opératoire.

LE SYNDROME DE KŒNIG DANS LES STÉNOSES INCOMPLÈTES DE L'INTESTIN GRÊLE (1)

PAR

le Pr Paul CARNOT

Je profiterai de la présence simultanée, salle Sainte-Madeleine, de deux malades offrant un syndrome de Kœnig typique pour résumer la très importante question des sténoses lentes du grêle : dans un de nos deux cas, nous avons fait opérer, ce matin même, la malade par le Dr Bergeret, à la Clinique chirurgicale de l'Hôtel-Dieu, en sorte que nous avons pu confirmer, par la vue des pièces opératoires, les diagnostics clinique et radiologique : il s'agissait d'adhérences liées à une pelvi-péritonite tuberculeuse.

Dans l'autre cas, nous pouvons aussi affirmer la sténose lente du grêle, sinon sa nature, et l'opération aura lieu dans quelques jours.

La première malade, marchande de vins, âgée de quarante-deux ans, ne présente aucune histoire antérieure à noter jusqu'en 1923. A cette date, elle fut prise de crises abdominales douloureuses, irradiées à tout le ventre, avec vomissements alimentaires, puis bilieux : ces crises duraient une semaine et revenaient tous les quinze jours ou tous les mois.

L'année suivante (1924), leur intensité obligea la malade à entrer à l'hôpital Lariboisière : elle y eut simultanément une rétention d'urine de plusieurs jours ; puis tout rentra à peu près dans l'ordre.

En 1927, les périodes de crise revenaient tous les deux mois environ et duraient une semaine. Mais, depuis la Toussaint, c'est-à-dire depuis trois mois, les crises sont subintrantes et il y en a plusieurs chaque jour.

La description de ces crises est caractéristique : brutalement, à n'importe quelle heure, sans relations avec les repas, partant le plus souvent du flanc gauche, mais parfois aussi à droite, se produit une boule, qui gonfle rapidement et atteint le volume d'une tête de fœtus.

On voit alors se dessiner des *ondes de contraction vermiculaires*, et la paroi abdominale est agitée de remous, comme si remuait, sous la peau, « un paquet de serpents ou de vers de terre ».

Le *durcissement en boule* est *douloureux*, comme est douloureuse la contraction utérine

(1) Leçon clinique du 28 janvier 1928 à la Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu.

lors du travail : puis la douleur cesse brusquement avec la détente musculaire.

Après une ou deux minutes de souffrances violentes, il se produit, en effet, un *bruit hydro-aérique*, « un roucoulement », un « glouglou », un « bruit de vidange » dû au conflit des liquides et des gaz évacués à travers un passage rétréci.

Aussitôt après, les contractions, les mouvements péristaltiques, les douleurs, cessent simultanément, pour se reproduire à nouveau après une ou plusieurs heures, lors d'une nouvelle tentative de forcement de l'obstacle.

Parfois la crise est accompagnée de vomissements alimentaires, bilieux ; mais ceux-ci ne sont pas habituels.

L'intensité de la douleur au moment des crises et la répétition ou l'intensité des crises ont été parfois telles que l'on a dû faire à la malade des injections de morphine. Mais, le plus souvent, les contractions sont brèves et suivies d'une période de calme. Les crises sont, d'ailleurs, exacerbées par les mouvements, la fatigue, le transit digestif : elles se calment au contraire, en partie, par le repos, la diète, la glace, les analgésiques.

En dehors des crises, la malade souffre peu.

La palpation de l'abdomen n'est pas douloureuse ; le ventre est souple, et c'est seulement vers le petit bassin qu'on sent une *induration persistante*.

Cependant il y a des *anses intestinales distendues* avec du liquide et des gaz, donnant un gargouillement à la succussion, tant dans le flanc droit que dans le flanc gauche.

L'utérus est immobile, rigide, très fixe : les culs-de-sac latéraux sont empâtés ; le col est rejeté en arrière ; le corps utérin basculé en avant. Bref, il y a de la pelvi-péritonite qui nous explique la sténose intestinale du grêle, par adhérences multiples au petit bassin.

L'*examen radioscopique* montre de grosses dilatations du grêle, faisant prévoir autant d'obstacles au transit. Vingt-quatre heures après l'ingestion de baryte, on trouve, dans le flanc droit d'une part, dans le flanc gauche d'autre part, deux énormes anses, distinctes des côlons, ayant à leur partie déclive du liquide baryté avec un niveau qui ondule suivant les mouvements qu'on imprime au malade, surmonté d'un ballonnet d'air, donnant l'image classique du *gas-bubble sign*. De plus, disséminées dans l'abdomen à des niveaux différents, se voient plusieurs *images hydro-aériques* de plus petite taille, persistantes, avec fluctuation à la succussion, faciles à voir à l'écran.

Après quarante-huit heures, on trouve encore dans l'abdomen une série de *ballons captifs*, sphériques ou en saucisse, s'élevant à des hauteurs différentes, avec leur poche de gaz supérieure et leur nacelle de baryte, et plusieurs valvules superposées, en *nid de pigeon*, avec fluctuation liquide.

Ces images hydro-aériques du grêle se retrouvent encore les quatrième, cinquième et sixième jours après absorption de baryte : il y a aussi accumulation de baryte dans les côlons transverses et descendants.

Ces signes sont très caractéristiques, tant au point de vue clinique qu'au point de vue radiologique : ils permettent de conclure à une multiple sténose chronique du grêle. Il y a lieu d'incriminer la pelvi-péritonite comme cause initiale de ces sténoses, toutefois avec réserves sur la nature infectieuse, tuberculeuse ou néoplasique de la masse pelvienne. Mais la lenteur d'évolution (quatre ans) est en faveur de la nature inflammatoire ou tuberculeuse plutôt que néoplasique.

En tout cas, l'état général est déficient : la nutrition très troublée, les crises douloureuses subintrantes ; les sténoses tendent à se compléter et il y a urgence à intervenir rapidement.

C'est dans ce but que la malade a été passée en chirurgie, où M. Bergeret vient de l'opérer ce matin même à l'anesthésie locale.

A l'opération, dès l'ouverture de l'abdomen, on a trouvé des *anses énormes du grêle*, plus grosses qu'un gros intestin, très épaissies, avec une musculature vigoureuse, adhérentes entre elles et attachées, les unes et les autres, au fond du bassin. Ces anses étaient, au cours de l'opération, animées de *mouvements péristaltiques très violents*, avec alternatives de dilatations et d'étranglements en bague, reproduisant ainsi sous nos yeux le syndrome de Kœnig tel que nous l'avions observé à maintes reprises dans le service.

A grand'peine, le chirurgien a sculpté les anses dans un gros paquet d'adhérences qui étranglaient le grêle à plusieurs endroits contigus : la distension des anses était au-dessous de ces obstacles avec liquide de stase : le travail permanent effectué pour forcer l'obstacle avait amené un épaississement et une hypertrophie très considérables des tuniques musculaires.

Je vous présente la pièce réséquée très largement, et vous pouvez vous rendre compte de l'importance des étranglements siégeant à plusieurs niveaux sur diverses anses adhérentes, ainsi que de la distension sus-jacente et de l'épaisseur des parois qui luttaient au-dessus des sténoses.

L'examen microscopique a montré, parallèlement, des adhérences inflammatoires, très riches par places en infiltrations leucocytaires. Mais nous

avons pu, avec M[lle] M. Tixier, repérer des cellules géantes qui semblent la signature bacillaire du syndrome de compression lente que nous avaient révélé à la fois l'examen clinique et l'examen radiologique.

Par une curieuse coïncidence, nous avons reçu, simultanément, salle Sainte-Madeleine, n° 17, une deuxième malade, présentant, elle aussi, un syndrome de Kœnig typique.

Il s'agit d'une femme de quarante-cinq ans, elle aussi marchande de vins, ayant elle aussi des crises douloureuses abdominales très aiguës, avec intervalles de calme.

Cette femme avait une excellente santé jusqu'en 1923, époque de sa ménopause, où elle a présenté de grosses métrorragies durant jusqu'à vingt-cinq jours par mois.

En janvier 1927, est survenue, sans causes connues, une *diarrhée* intense, avec trente selles par jour, incoercible, fatigante, déshydratant la malade, et qui a duré *neuf mois* malgré médicaments et régime. Cette diarrhée ne s'est arrêtée qu'en novembre 1927 après suralimentation *exclusive* par la viande crue et le jus de viande, elle ne s'est pas reproduite depuis et la malade a plutôt, actuellement, de la constipation.

En même temps que la diarrhée se sont produites des crises douloureuses, durant quinze heures environ, survenant le soir de préférence vers 6 heures ou la nuit, survenant tantôt deux fois par semaine et tantôt une fois par mois.

Ces crises, typiques, sont très douloureuses, « intolérables », dit la malade. La douleur apparaît à la région lombaire, le plus souvent des deux côtés, s'étendant peu à peu en avant, en ceinture, en suivant les fausses côtes : elle s'irradie à la région épigastrique, puis à tout l'abdomen et au bas-ventre. Elle est si violente qu'à maintes reprises on a dû proposer des injections de morphine. Elle est exacerbée par l'ingestion d'aliments, par les mouvements, calmée au contraire par la chaleur, les cataplasmes. Si nous n'observons guère ces crises à la visite du matin, l'interne, M. Caroli, les a constatées à maintes reprises le soir à la contre-visite : il a vu, à ce moment, se produire une énorme boule, grosse « comme une tête d'enfant qui remuerait dans le ventre », dit la malade. Des ondes de contraction violentes se propagent ; puis des bruits musicaux hydroaériques se produisent ; il y a passage bruyant de liquide et de gaz et la boule se dégonfle brusquement, en même temps que la douleur disparaît.

Bref, dans ce deuxième cas comme dans le premier, il y a un syndrome de Kœnig au complet.

Parfois, il y a aussi des vomissements verdâtres. Il n'y a de diarrhée que si la malade prend du lait.

L'état général est touché : la malade a maigri de 12 kilogrammes, elle a mauvaise mine, est lasse de souffrir et demande une solution.

Mais, si nous sommes affirmatifs sur l'existence d'une sténose lente du grêle, nous hésitons encore sur sa nature. En effet, l'examen révèle un foie très gros, descendant jusqu'à l'ombilic, très dur, très fixe, avec de gros nodules, s'étendant vers la gauche jusqu'à la rate qui paraît de volume normal. S'agit-il, chez une marchande de vins, de cirrhose hypertrophique du foie, anascitique, peut-être (ainsi qu'il arrive souvent) associée à une entérite sténosante et à une péritonite tuberculeuse? La diarrhée au long cours, ayant duré trois mois, pourrait faire croire à une poussée d'entérite bacillaire. Les antécédents familiaux sont assez chargés à ce point de vue (frère mort à neuf ans de méningite ; sœur morte à trente-trois ans de tuberculose pulmonaire). Mais ni la radiographie des poumons, ni l'examen des crachats ne fournissent d'arguments en ce sens

Ne s'agit-il pas, plutôt, d'un néoplasme secondaire du foie, lié peut-être à une altération utérine capable d'expliquer les métrorragies? En tout cas, on comprendra que nous essayions d'élucider cette question capitale avant de conclure à une opération (1).

***

Les deux cas, si typiques, de syndrome de Kœnig que je viens de rapporter vont nous permettre de résumer, dans son ensemble, la question des sténoses lentes du grêle, qui a sa physionomie à part, bien distincte des sténoses hautes (pyloriques ou sous-pyloriques) et des sténoses basses (iléo-cæcales, coliques et rectales), tout en présentant cependant les signes généraux des sténoses digestives.

On sait que, en pathologie générale, les sténoses lentes des divers segments d'organe creux se caractérisent, suivant l'ancienneté des lésions et le degré du rétrécissement, par des réactions motrices de défense au-dessus de la sténose ayant pour but de triompher de l'obstacle ; puis, lorsque l'organe est forcé et impuissant à la lutte, surviennent des signes de dilatation sus-stricturales. Donc, au-dessus de la sténose, le tube digestif

(1) La malade a voulu partir du service, plutôt que de se faire opérer.

lutte d'abord, se contracte vigoureusement, est animé d'un péristaltisme violent, hypertrophie par là même ses couches musculaires. Puis, à un moment, il se fatigue, déchoit, se laisse distendre et se dilate.

Tel est le phénomène général que l'on trouve aussi bien au-dessus d'une sténose cardiaque, médiogastrique, pylorique ou sous-pylorique qu'au-dessus d'une sténose du grêle ou du côlon.

Au niveau du grêle, les contractions péristaltiques violentes de l'anse sus-jacente à la sténose aboutissant au forcement bruyant du passage rétréci, qui constituent le syndrome de Kœnig, sont analogues aux ondulations péristaltiques de Kussmaul et au durcissement en boule de l'estomac qu'on observe en cas de sténose pylorique, aux coliques violentes et douloureuses avec trains d'onde péristaltiques qu'on observe en cas de sténose colique.

Puis, le muscle une fois déchu, le segment sus-jacent se laisse distendre, conserve des résidus liquides ou gazeux, se dilate au-dessus de l'obstacle, tandis qu'il est vide et rétracté au-dessous de la sténose.

La présence de liquide de stase avec clapotage, avec niveau liquide à la radiographie, est, à tous les étages du tube digestif, le témoin d'une sténose plus ou moins serrée, souvent exagérée ou complétée par un spasme surajouté. Bref, du haut en bas du tube digestif, on constate les mêmes signes généraux de sténose que nous allons étudier sur le grêle.

Le syndrome de sténose lente est, d'autre part, distinct du syndrome d'occlusion aiguë, bien que l'on trouve, entre eux, toutes les transitions et que l'occlusion lente puisse se transformer brutalement en occlusion aiguë par un spasme ou par le coïncement d'un corps étranger arrêté au passage rétréci.

Tandis que l'obstruction aiguë, brutale, est caractérisée, avant tout, par l'arrêt total des matières et des gaz, s'accompagnant rapidement de ballonnement du ventre, de réactions motrices avec vomissements, de déshydratation rapide de l'organisme, de phénomènes toxiques liés peut-être à la déshydratation (et qui semblent efficacement combattus par les injections veineuses de solutions hypertoniques chlorurées sodiques), l'obstruction lente, incomplète, donne lieu à des crises successives, à intervalles assez longs d'abord, puis plus rapprochées, mais risquant toujours de se transformer en obstruction complète et brutale.

Cette obstruction lente met souvent plusieurs années à se constituer. Au début, on ne note que des douleurs abdominales sourdes, mal précisées, avec ballonnements intermittents, avec nausées, vomissements, avec alternatives de diarrhée et de constipation. Puis les crises douloureuses se collectent à plus ou moins long intervalle, durant quelques minutes, se succédant plusieurs jours, et disparaissant pendant plusieurs mois avant de revenir.

C'est ainsi qu'un malade de Roux (de Lausanne) eut, régulièrement, pendant plusieurs années, deux crises par an, une au printemps, une à l'automne; puis l'obstruction lente se développa et provoqua des accidents plus rapprochés. Nous avons vu, de même, pour nos deux malades, que les crises étaient éloignées au début et ne duraient que quelques jours, et ce, pendant plusieurs années, avant de se collecter en un véritable état de mal douloureux.

Peu à peu, la sténose se serre; les troubles se caractérisent et s'accentuent. On constate alors trois syndromes primordiaux :

1° Le ***syndrome de Kœnig***, qui indique la lutte active des segments sus-jacents pour forcer la sténose;

2° Le ***syndrome de la fausse ascite avec clapotage et matité déclive***, qui indique la distension passive au-dessus de l'obstacle, témoin de la fatigue ou de la déchéance du muscle, en tout cas de l'inefficacité du processus musculaire réactionnel;

3° Le ***syndrome radialogique des bulles hydro-gazeuses disséminées*** succédant au syndrome du péristaltisme exagéré, et s'accompagnant de distension volumineuse des anses sus-jacentes.

I. Le **syndrome de Kœnig** comprend quatre phénomènes simultanés :

1° Des crises de coliques douloureuses; 2° un péristaltisme renforcé, apparent à travers la paroi abdominale, avec durcissement en boule et mouvements ondulatoires; 3° des bruits musicaux correspondant à l'évacuation hydro-aérique à travers la sténose et au dégonflement du segment sus-jacent; 4° souvent une débâcle de matières liquides et de gaz, signe parfois remplacé, au contraire, par la constipation.

1° Les *crises de coliques douloureuses* surviennent brusquement, avec une intensité parfois atroce, partant tantôt des reins et suivant les côtes, comme chez une de nos malades ou chez une malade de Pantaloni, tantôt du flanc gauche et de la région juxta-inguinale, s'étendant d'un côté, de l'autre, et se généralisant à tout

l'abdomen. Ces crises arrachent des cris au malade et doivent parfois être calmées par la morphine. Mais généralement elles ne durent que quelques minutes et s'arrêtent lorsque cesse la contraction musculaire, ainsi que fait la douleur au cours de l'accouchement ou au cours des accès tétaniques. Ces douleurs reprennent ensuite, après quelques minutes ou quelques heures, et se répètent ainsi de cinq à cinquante fois par jour. Puis la crise s'atténue, elle cesse parfois plusieurs mois, parfois plusieurs semaines, parfois seulement quelques jours.

Parfois il y a des coliques étagées, comme dans un cas de Jaboulay, rapporté dans la thèse de Patel : les douleurs débutaient un peu au-dessous de l'ombilic, toujours au même endroit, puis passaient à l'hypocondre droit, puis à gauche de l'ombilic ; en même temps, l'abdomen se durcissait.

2° La **contraction intestinale**, avec *durcissement en boule*, constitue une tuméfaction nettement visible, faisant bomber la paroi, du volume d'une tête d'enfant, disait notre malade. Cette tuméfaction est animée de *mouvements péristaltiques* intenses, dus à la violence des contractions intestinales. On dirait, suivant la comparaison de Kœnig, « un paquet de serpents remuant sous des couvertures ». Nous avons pu nous rendre compte de la force des mouvements intestinaux chez notre malade, pendant l'opération même, les anses dilatées étant tirées hors de l'abdomen.

L'intensité des mouvements péristaltiques du grêle nous est apparue tout à fait comparable à celle des mouvements péristaltiques violents du grêle, tels que nous les avons observés, avec Roger Glénard, sur des anses d'intestin perfusées, avec brusques contractions, cheminement rapide du liquide et des gaz, bruit hydro-aérique, avec contractions en bagues changeant de place, après addition au liquide de perfusion de séné ou de sulfate de soude, et que nous avons figurés dans un beau film cinégraphique de Gaumont.

Ce péristaltisme excessif au-dessus d'un obstacle avait été déjà décrit par Corbin (*Arch. gén. méd.*, 1830), puis par Fenwick : « La paroi abdominale ondule à la façon d'un lac sous la poussée du vent. »

Les mouvements naissent au même endroit, se propagent dans le même sens et s'arrêtent à l'endroit même de la sténose. Le niveau d'arrêt du péristaltisme indique avec précision le siège même du rétrécissement, d'où l'importance qu'il peut y avoir à bien fixer la direction et la diffusion des mouvements observés.

Le durcissement en boule et les ondes péristaltiques du grêle pourraient être confondus avec les mêmes signes au niveau de l'estomac en cas de sténose pylorique et dont on sait, depuis Kussmaul, toute la valeur diagnostique. Mais le siège est plus bas en cas de sténose du grêle.

Quant aux coliques visibles et bruyantes du côlon, avec borborygmes, elles se produisent sur la projection du cadre colique.

En cas de doute, on pourrait préciser par la radiographie la topographie de ces ondulations par rapport aux viscères abdominaux.

Si, le plus souvent, ces mouvements violents sont douloureux, parfois atroces, il est quelques rares cas où ils sont indolores : par exemple, dans un cas rapporté par Cotterel, la malade « regardait, d'un œil distrait, les serpents qui s'agitaient dans son ventre ».

3° Le troisième élément du syndrome de Kœnig est constitué par le *bruit musical intense* qui accompagne le passage du contenu hydro-gazeux de l'intestin à travers la sténose.

Au début, ce sont des bruits métalliques, des tintements ; à la fin, ce sont des bruits de glouglou, comme « lorsqu'on pousse un liquide dans une seringue », dit Kœnig. Le siège de ces bruits est au niveau du rétrécissement, souvent au voisinage de l'ombilic, parfois à la fosse iliaque droite lorsque la sténose siège à la fin du grêle. Ce bruit est parfois si fort qu'il s'entend à distance : car il est amplifié par les anses voisines distendues de gaz, agissant comme des résonateurs d'Helmetz (Kœnig).

4° **L'évacuation hydro-gazeuse**, annoncée par un bruit musical, se perçoit parfois à la main : elle peut être vue à l'écran radioscopique ; elle peut aussi s'accompagner d'un transit très rapide à travers le côlon et provoquer l'expulsion, au dehors, de matières demi-liquides, purée de pois verts, mélangées de gaz. Mais, le plus souvent, le contenu, après avoir franchi la sténose, stagne dans l'intestin et s'y concentre. Souvent aussi, il y a des sténoses étagées (dans la tuberculose sténosante du grêle notamment), en sorte que des arrêts se succèdent au-dessus de chaque obstacle.

D'ailleurs, le plus souvent, à l'hypertonie sus-stricturale s'oppose l'atonie sous-stricturale : les mouvements cessent, l'intestin sous-jacent est inerte, l'écoulement liquide s'y concentre et s'y épaissit. Dans notre cas, à l'hypertonie excessive des anses dilatées au-dessus de l'obstacle s'opposait l'atonie du reste de l'intestin, du côlon notamment qui restait quatre et cinq jours inerte, plein de baryte. On conçoit donc qu'il y ait souvent, non pas expulsion de matières diarrhéiques, mais au contraire constipation habituelle.

D'autres fois, l'intestin, irrité, sécrète des liquides aqueux, muqueux, qui, de temps en temps, provoquent une débâcle liquide.

Notons enfin parfois, après les crises, des vomissements : on a même signalé (rarement) des vomissements de type fécaloïde.

Tels sont les quatre termes habituels du syndrome de Kœnig, symptomatique d'une sténose lente du grêle.

II. Le **syndrome de fausse ascite**, avec clapotage et matité déclive, peut s'intriquer avec le premier ou lui succéder ; il indique une fatigue et une déchéance du grêle, qui, après avoir lutté, se laisse forcer, passagèrement ou de façon définitive ; il y a alors accumulation de liquides et de gaz et cette stase dans les anses distendues du grêle correspond à la gastrectasie sus-stricturale de l'estomac fatigué ou déchu, en cas de sténose pylorique.

Pareil syndrome a été décrit en 1885 par von Litten, qui a relaté le cas d'un jeune homme présentant six grosses poches distendues, comparables comme dimensions à l'estomac dilaté et développées dans l'iléon par un étagement de rétrécissements successifs.

Cette distension s'accompagne de météorisme. On trouve du liquide accumulé en position déclive, donnant une fausse impression d'*ascite*, se déplaçant avec la situation du malade. Le conflit, dans cette poche distendue, des liquides et des gaz donne naissance, lors des mouvements respiratoires ou des déplacements du corps, ou par succussion, à du clapotage, du gargouillement. Dans un cas de Quénu et Judet, ce clapotage occupait la région sus-pubienne et le flanc gauche: il s'agissait d'une sténose à la fin de l'iléon.

Bussachi a décrit en 1897 (*Sem. méd.*) le *flot lombo-abdominal*. Pierre Delbet, à la même époque (*Leçons de clin. chirurg.*), a insisté particulièrement sur ce syndrome. Nothnagel surtout, en 1898, en a donné un tableau complet. A. Mathieu y est revenu (*Arch. m. dig.*, 1908) et en a précisé toute l'importance pour le diagnostic des sténoses incomplètes du grêle.

Si l'on doit éviter de prendre cette poche volumineuse et pleine de liquide pour une ascite, libre ou cloisonnée, on doit aussi éviter de la prendre pour un gros estomac dilaté : en cas de doute, le tubage à jeun suffirait à faire ou non constater la présence de liquide de stase dans la cavité gastrique ; la radiographie montrerait aussi les relations de l'estomac et de la stase liquide.

III. **Le syndrome radiologique des sténoses du grêle** est d'un tout autre aspect ; il n'en est pas moins caractéristique et corrobore l'un des syndromes cliniques précédents.

Huit à dix heures après ingestion de bouillie barytée, celle-ci est massée dans le grêle au-dessus du ou des segments sténosés.

Si la sténose est récente et qu'il n'y ait pas encore de dilatation sus-stricturale, on constate son arrêt et les contractions violentes du grêle au-dessus de l'obstacle qui correspondent au syndrome de Kœnig, puis son passage, suivi de la cessation des mouvements.

Mais si la sténose est chronique, la dilatation des anses apparaît surtout à la radiographie. On constate alors une série d'images, disséminées dans l'abdomen à différentes hauteurs, caractérisées par du liquide baryté à des niveaux différents, surmonté de bulles gazeuses. C'est ce que A. Béclère et A. Mathieu ont décrit sous le nom de « tuyaux d'orgues ». Chacune de ces images correspond à une stase, avec un godet de baryte à la partie inférieure d'une anse dilatée, surmonté d'une bulle gazeuse arrondie ; ce symptôme, très typique, est décrit dans les pays de langue anglaise sous le nom de *gas-bubble sign*. Nous comparerions volontiers cette image à celle de *ballons captifs*, sphériques ou saucisses, où la baryte figure la nacelle suspendue par une poche gazeuse, en ascension à diverses hauteurs, s'il y a plusieurs rétrécissements étagés. La régularité de la bulle gazeuse permet de la distinguer de l'accumulation d'air aux angles coliques droit et gauche, qui n'est pas figurée sous une forme sphérique. Cette image de stagnation hydro-gazeuse au-dessus des divers points sténosés peut persister longtemps, et on la voit encore alors que, dans des cas normaux, la baryte aurait évacué le grêle. Dans notre cas, nous avons noté pendant trois et quatre jours la persistance de ces images où la baryte paraissait une nacelle appendue à un ballonnet.

***

Les trois syndromes que nous venons de détailler permettent d'affirmer un diagnostic de sténose lente et incomplète du grêle. Reste à en préciser les causes et la nature, donc le traitement médical ou chirurgical.

La sténose lente du grêle s'observe, avant tout, dans la tuberculose intestinale, dans les néoplasmes intestinaux et dans les périviscérites inflammatoires.

1° Les **sténoses tuberculeuses** du grêle peuvent être dues, soit à une lésion sténosante des parois, soit à des brides péritonéales.

Les sténoses tuberculeuses du grêle sont généralement multiples et étagées, ce qui se comprend, le même processus agissant simultanément sur différents segments du grêle.

C'est ainsi que Corbin, dès 1829 (*Arch. gén. méd.*, 1830, cité *in* thèse de Patel), rapporte l'histoire d'un homme de vingt-cinq ans, présentant un syndrome d'occlusion qui se renouvela après dix jours : il y avait trois rétrécissements à la fin de l'iléon, en forme de valvules fibreuses.

Leudet, en 1874 (*Clin. méd. de l'Hôtel-Dieu de Rouen*) rapporte un cas de rétrécissement du rectum, chez un cavitaire : il y avait sept rétrécissements du grêle, avec rétraction des tuniques et des ulcérations circulaires multiples. (Ce cas, classé comme syphilitique par Leudet, nous apparaît, comme à Sourdille, manifestement tuberculeux.)

Jaboulay, en 1898, rapporte le cas d'un malade atteint antérieurement de pleurésie gauche, présentant des douleurs abdominales très vives, de la tétanie aux orteils et aux mains : il y avait tension intermittente péri-ombilicale et bruits de clapotage. A l'opération, on trouva une anse du grêle si volumineuse qu'elle fut d'abord prise pour l'estomac ; elle était située entre deux sténoses très serrées, à la partie supérieure du jéjunum ; il y avait deux autres rétrécissements du grêle. L'année suivante, l'opéré mourut de tuberculose pulmonaire.

Lennander, en 1897, rapporte le cas d'une femme de trente-sept ans, ayant eu des douleurs abdominales violentes onze mois auparavant : elle fut prise d'un accès d'occlusion aiguë. Au voisinage du cæcum, une anse grêle était très épaisse et dilatée, constituant une énorme poche ; il y avait encore quatre sténoses dont une à 50 centimètres de la valvule de Bauhin.

On pourrait multiplier les citations de cas de sténoses tuberculeuses multiples et étagées du grêle. Tel le cas classique de Darier (*S. anat.*, 1890) où sept rétrécissements étaient étagés, avec un lupus ulcéré de l'aile du nez. Tels les cas recueillis dans le beau travail de Quénu et Judet (*Rev. chir.*, 1902), avec syndrome de Kœnig. Les observations mêmes de Kœnig avaient, d'ailleurs, trait à des sténoses tuberculoses du grêle.

2° Les ***sténoses néoplasiques*** sont aussi des causes de sténose lente et chronique. Nous ferons une mention particulière des cancers étagés et secondaires du grêle, si souvent multiples, sur lesquels Bensaude a attiré l'attention dans un très bel article. Nous avons, nous-même, décrit, avec Baufle, plusieurs cas de *cancer en jante de l'intestin grêle*, dans lesquels la propagation s'était faite au point d'implantation mésentérique de l'intestin (correspondant à la jante, si l'on compare l'intestin au pneu), mais où elle s'était de là étendue circulairement pour constituer une sténose annulaire. La sténose peut être due aussi à une compression extrinsèque, par adhérences des organes néoplasiés voisins.

3° Les ***sténoses par périviscérites*** sont aussi une cause de syndrome d'obstruction lente.

Parfois il s'agit de cas consécutifs à un traumatisme. Tel celui de Mathieu dans lequel le sujet avait reçu dans l'abdomen un coup de pied de cheval qui lui fit perdre connaissance : le mois après, douleurs violentes, se terminant par des vomissements. Ces douleurs cessent après trois mois, puis reviennent après dix-huit mois, accompagnées de vomissements fécaloïdes. Il y avait alors clapotage diffus, avec matité déclive et sonorité des parties hautes, constituant une fausse ascite. Il y avait, de plus, des contractions péristaltiques en étages, au-dessus de l'ombilic. L'opération, faite par Lejars, montra, à 20 centimètres au-dessus de la valvule iléo-cæcale, un intestin grêle très dilaté au-dessus d'un rétrécissement annulaire, avec plaques inflammatoires blanchâtres.

Dans d'autres cas, la sténose du grêle paraît en relation avec des adhérences liées à de la périmétrite.

Il est cependant à noter que, le plus souvent, la périviscérite inflammatoire ne provoque pas une rigidité telle que la sténose se ferme lentement et inéluctablement. Le plus souvent il se fait alors des compensations et des déviations, qui évitent l'obstruction serrée.

Nous avons vu récemment un cas de ce genre, opéré par Lardennois, dans lequel des adhérences multiples avaient provoqué à la radiographie une série de sténoses à niveaux étagés et des douleurs étagées, correspondant à une série d'obstacles. Mais il n'y avait pas de syndrome de Kœnig.

Dans la règle, il y a toujours lieu, en cas de syndrome de sténose lente du grêle, de songer, avant tout, à la tuberculose et au néoplasme intestinaux.

Le traitement des sténoses du grêle n'est guère que chirurgical. Encore l'intervention n'est-elle fructueuse que si l'on peut dégager et réséquer les parties sténosées. Néanmoins, en présence d'un syndrome d'obstruction lente de l'intestin, on cherchera systématiquement à intervenir soit par résection, soit par anastomose, surtout si, comme dans nos cas, l'intensité et la fréquence des crises douloureuses rendent la vie particulièrement pénible.

ESSAI DE SYSTÉMATISATION DU TRAITEMENT

DE LA TUBERCULOSE INTESTINALE CHEZ LE TUBERCULEUX PULMONAIRE CHRONIQUE

PAR

L. BONAFÉ

Médecin des sanatoriums Belligneux et l'Espérance à Hauteville.

La fréquence et la gravité des localisations intestinales secondaires chez les tuberculeux pulmonaires chroniques appellent de nouvelles études sur cette question encore peu connue. Il est désirable que les méthodes de traitement se perfectionnent et fassent des progrès comparables à ceux de la cure pulmonaire, si l'on ne veut pas continuer à voir de nombreux malades succomber à cette redoutable localisation : sa réputation habituelle d'incurabilité décourage les efforts thérapeutiques et les recherches utiles à l'instruction des médecins.

Sommes-nous donc complètement désarmés? La tuberculose de l'intestin est-elle donc toujours la complication mortelle, qui fait porter le plus sombre pronostic? Nous sommes persuadés que non et nous avons de multiples raisons d'avoir confiance dans les moyens dont nous disposons et de ne pas toujours désespérer :

1° La tuberculose intestinale n'a pas forcément la marche progressive que l'on connaît, elle peut être bénigne ou curable. Beaucoup de tuberculeux pulmonaires chroniques ont présenté au cours de leur longue maladie des manifestations nettes de tuberculose intestinale et en ont guéri ; beaucoup ont des formes relativement bénignes permettant une longue survie. Si l'on attribue à la tuberculose de l'intestin un caractère de complication fatale, c'est que l'on n'envisage que les formes avancées, évolutives et que souvent le diagnostic est fait trop tard.

2° Nous avons des moyens de diagnostic précoce qu'il faut savoir mettre en œuvre. Schématiquement, chez le tuberculeux pulmonaire chronique, la tuberculose intestinale affecte cinq modes principaux de début : elle peut être *latente* et se traduire seulement par un syndrome de fléchissement général inexpliqué ; elle peut être *larvée* et se cacher derrière un syndrome de dyspepsie gastrique rebelle ; elle peut commencer par une hémorragie intestinale comme la tuberculose pulmonaire commence par une hémoptysie ; elle peut se révéler par des douleurs plus ou moins vagues simulant parfois l'appendicite ; elle débute enfin souvent par de la diarrhée. Ces cinq modes de début doivent être bien connus, et le polymorphisme des manifestations initiales, auquel la tuberculose pulmonaire nous a habitués, ne doit pas nous induire en erreur. En l'absence de signes pathognomoniques, que l'examen coprologique est en général incapable de nous fournir, c'est l'étude méthodique du tube digestif sous l'écran radioscopique qui nous donnera des certitudes et permettra en même temps un diagnostic de localisation. Les signes radiologiques de la tuberculose intestinale, bien décrits par Lawrason Brown et Homer L. Sampson (*Annales de médecine*, novembre 1924), méritent d'être bien connus en France, car ils sont la clef de tout diagnostic précoce de la tuberculose de l'intestin.

3° La tuberculose intestinale a souvent une évolution autonome, le poumon n'évoluant plus alors que la complication intestinale apparaît. Le parallélisme des évolutions digestive et pulmonaire ne se voit guère que dans les phases terminales de la tuberculose, mais les alternances d'évolution intestinale et respiratoire sont fréquentes et permettent des traitements plus actifs et plus efficaces.

Nous désirons fixer ici l'état actuel de nos moyens thérapeutiques en exposant les acquisitions récentes qui sont venues enrichir nos méthodes de traitement.

Nous éliminons de cette étude les formes dites chirurgicales, bien connues depuis les travaux de Bérard et Patel, et nous n'envisagerons que les formes qualifiées habituellement de médicales. Avant d'exposer la méthode que nous proposons, nous allons fixer d'abord les directives générales du traitement.

La tuberculose intestinale est, malgré l'existence de formes bénignes et spontanément curables, la complication la plus grave de la tuberculose pulmonaire. Elle constitue souvent une menace de mort, par une extension rapide des lésions anatomiques. Cette notion impose un diagnostic précoce, en dehors duquel il n'y a pas de salut, et un traitement efficace, lui aussi précoce.

Aucune manifestation digestive chez un tuberculeux pulmonaire ne doit être négligée : le plus petit symptôme réclame une observation méthodique et suivie. Le phtisiologue doit toujours interroger longuement les malades sur leur état digestif, les formes latentes et larvées de la tuberculose de l'intestin devant toujours être présentes à l'esprit.

Mais il faut bien dire que les moyens de traitement médicaux, diététiques et médicamenteux sont souvent d'une insuffisance notoire. Nous pen-

sons cependant que leur emploi méthodique ne doit jamais être négligé, car il n'est pas rare d'obtenir par une thérapeutique purement médicale de très intéressants résultats. L'actinothérapie ultraviolette, l'héliothérapie sont peu efficaces sur les lésions intestinales, alors que leur action sur les manifestations péritonéales est manifeste et indiscutable. La radiothérapie ne semble pas encore être très au point.

En définitive, le seul traitement vraiment efficace est le traitement chirurgical, quand il peut être pratiqué. Il permet d'abord une exploration complète, dont l'utilité ne peut être contestée. Il peut permettre une résection radicale des segments intestinaux malades, opération idéale à réaliser le plus possible, ou une anastomose détournant les matières des parties malades. Il peut enfin exercer une action favorable par la simple laparotomie, accompagnée ou non d'irradiations directes ultra-violettes. Quand on a vu, comme Burnand et comme nous, une véritable guérison de lésions ulcéreuses étendues, déclarées inopérables, suivre la simple laparotomie, on arrive à être convaincu que la chirurgie de la tuberculose intestinale, encore peu pratiquée en France, doit étendre ses puissants moyens d'action à toutes les formes, qualifiées jusqu'ici de médicales, de la bacillose de l'intestin.

Mais la réalisation de ce traitement chirurgical exige deux conditions essentielles :

1° L'état pulmonaire du malade doit être assez bon et sa résistance générale suffisante pour permettre une intervention. Il est évident que les lésions pulmonaires étendues et évolutives constituent une contre-indication. Mais il est possible parfois de modifier ces conditions défavorables par un traitement approprié, le pneumothorax par exemple. D'autre part, l'expérience montre que la tuberculose intestinale se développe fréquemment chez des pulmonaires chroniques stabilisés ou très peu évolutifs, quelquefois par le jeu de cette alternance d'évolution dont nous avons parlé plus haut. Il faut enfin remarquer que les tuberculeux pulmonaires supportent souvent très bien les interventions chirurgicales : une rachianesthésie peut diminuer les dangers pulmonaires de l'anesthésie générale par inhalation ; l'opération en milieu sanatorial est une circonstance favorable à réaliser le plus possible. Le nombre des malades opérables est plus grand qu'on ne le suppose généralement, pourvu, bien entendu, que le diagnostic soit précoce et que l'on n'attende pas pour opérer les phases évolutives avancées. Si l'intervention est pratiquée par un chirurgien prudent et expérimenté, elle fera courir au malade le minimum de risques : si l'exérèse radicale est impossible, une anastomose avec ou sans exclusion et même la simple laparotomie avec irradiation ultra-violette peuvent être d'une surprenante efficacité.

2° Les lésions intestinales doivent être suffisamment localisées pour permettre un traitement chirurgical. Les plus beaux résultats s'obtiennent dans les cas de ce genre permettant une résection radicale. On croit généralement que, dans la tuberculose intestinale de forme médicale, la diffusion des lésions les rend inaccessibles au traitement chirurgical. Or nous avons vu des malades, opérés avec succès par Roux (de Lausanne) et Perret (de Montreux) pour des lésions étendues que ces chirurgiens n'avaient pas hésité à réséquer. Quand l'état général du malade le permet, des résections étendues peuvent être pratiquées et donner des résultats d'autant plus beaux que dans ces formes le pronostic est forcément fatal, sans traitement chirurgical. Si l'on redoute pour le malade les conséquences immédiates d'une intervention aussi grave, la simple anastomose avec ou sans exclusion pourra donner des résultats moins rapides, mais souvent très remarquables. Pour certains phtisiologues, cette dernière méthode serait la méthode de choix, parce que moins dangereuse et parce que plus conforme aux idées généralement admises dans le traitement de toutes les lésions tuberculeuses : la mise au repos d'un segment intestinal tuberculeux ne doit-elle pas donner les mêmes résultats que l'immobilisation d'une articulation malade ou la collapsothérapie pulmonaire? Nous insisterons enfin sur l'utilité thérapeutique parfois étonnante de la simple laparotomie. Nous avons remarqué en tout cas son action manifeste sur la dilatation gastrique réflexe : elle permet très vite l'atténuation de ce syndrome dyspeptique si pénible qui gêne si souvent l'alimentation des malades. La laparotomie peut, à notre avis, trouver, à cause de cette action sur les manifestations gastriques, de nouvelles indications.

Le traitement chirurgical de la tuberculose de l'intestin dans ses formes dites médicales est donc susceptible d'un bel avenir. Préconisé pour la première fois en France par notre maître Dumarest, pratiqué depuis longtemps en Suisse et en Amérique, nous n'avons plus le droit de le mépriser. S'il ne peut être employé dans tous les cas, il faut bien savoir qu'il est susceptible de sauver la vie de nombreux malades, atteints d'une affection réputée incurable et infiniment redoutée.

Ces considérations vont nous permettre d'établir une méthode générale de traitement de la

tuberculose intestinale commune. Nous distinguerons deux cas suivant qu'il existe ou non de la diarrhée.

1er Cas : *Le malade n'a pas de diarrhée.* — L'attention est peu attirée sur l'intestin. Il s'agit en général d'un tuberculeux pulmonaire, qui présente un syndrome de fléchissement général inexpliqué ou qui souffre de troubles dyspeptiques graves avec un amaigrissement rapide et une température irrégulière, souvent élevée. Il faut connaître ces formes latentes et larvées et penser à une localisation intestinale. Le traitement général, le traitement médical de la dyspepsie échouent. Il faut pratiquer le plus vite possible un examen radiologique complet du tube digestif, et il importe que cette exploration soit faite par un médecin au courant du syndrome radiologique de la tuberculose intestinale. Si les lésions sont nettes radiodiologiquement, si l'état pulmonaire et la résistance organique le permettent, un traitement chirurgical s'impose immédiatement. La laparotomie sera toujours exploratrice et le chirurgien pratiquera, suivant les circonstances, une exérèse ou une anastomose. Si les lésions sont trop diffuses, la laparotomie, avec application de rayons ultraviolets si c'est possible, pourra elle aussi être remarquablement curatrice.

Il faut bien remarquer que dans ces cas, où la diarrhée est absente, on peut devancer le stade ulcéreux et cette précocité de l'intervention augmentera les chances de succès. On verra notamment la laparotomie supprimer immédiatement les symptômes dyspeptiques et la dilatation gastrique réflexe. Ce malade pourra s'alimenter et reprendre du poids, cette reprise de poids étant le critérium de l'efficacité du traitement.

Si l'intervention est impossible, on verra le plus souvent les signes intestinaux s'avérer et la diarrhée apparaître. Les régimes, les traitements médicamenteux, l'actinothérapie trouveront alors leurs indications. Il faudra lutter jusqu'au bout, et l'expérience montre que le succès peut venir couronner les efforts du médecin, même contre toute espérance.

Dans les cas où les douleurs ouvrent la scène et notamment les douleurs dans la fosse iliaque droite, un examen radiologique sera également pratiqué de suite. Ces cas sont, dans l'esprit des médecins et du public, plus chirurgicaux. Dans certains cas ce sera une erreur salutaire de diagnostic qui forcera la main en faisant croire à une appendicite. Mais nous insistons sur ce fait que la laparotomie doit toujours être largement exploratrice, une simple appendicectomie ne pouvant nous satisfaire. Il faut qu'une exploration complète soit pratiquée et que le chirurgien fasse le maximum possible : là aussi la résection ou l'anastomose peuvent donner de brillants résultats.

Quand enfin une hémorragie intestinale d'apparence solitaire sera suivie d'une autre hémorragie ou de symptômes intestinaux suspects, l'exploration radiologique s'imposera et pourra indiquer une laparotomie exploratrice et toutes les interventions intestinales utiles.

A notre avis, dans tous les cas que nous venons de citer et qui correspondent aux quatre premières modalités de début que nous avons décrites, le traitement chirurgical prime tout et doit être pratiqué le plus vite possible. Le traitement médical n'interviendra que pour compléter les résultats chirurgicaux ou pour traiter les malades inopérables.

2e Cas : *Le malade a de la diarrhée.* — Il faut, dans ces cas, procéder de la façon suivante, mais toujours avec la plus grande diligence :

1° Instituer immédiatement un traitement d'attente que nous schématiserons ainsi : accentuation de la cure hygiénique, repos complet ; suppression de toute médication ; régime alimentaire aussi substantiel que possible, comportant la privation complète du lait, des œufs, des légumes verts, des sauces, des graisses, des fruits crus, des crudités, mais ne défendant pas la viande ; applications chaudes abdominales.

2° Faire le plus vite possible un examen coprologique, après adjonction pendant trois jours des aliments d'épreuve (Goiffon) au régime précédent. On pourra ainsi reconnaître immédiatement certains syndromes diarrhéiques connus.

Il arrive que ce simple traitement d'attente guérisse la diarrhée et permette le rétablissement d'un état durable de digestion normale. Le médecin, dispensé ainsi de pousser plus avant ses investigations, fera revenir le malade à un régime alimentaire normal, par adjonction progressive et prudente des divers mets défendus, et conservera de cet épisode diarrhéique la notion d'une susceptibilité intestinale particulière, nécessitant une surveillance prolongée.

Si la diarrhée persiste, on utilisera immédiatement les données de la coprologie pour fixer un régime rationnel et une thérapeutique logique :

1° *S'il s'agit d'une diarrhée motrice* par évacuation prématurée du contenu cæcal normal ou du contenu du grêle, l'opium à petites doses trouvera son indication. Nous avons vu souvent cette diarrhée disparaître après administration d'une pilule d'un centigramme d'extrait thébaïque prise avant chacun des deux principaux repas.

2° *S'il s'agit d'une diarrhée de fermentation* de Schmidt, un régime sévère de privation des fécu-

lents, du sucre, des légumes verts sera institué; seuls seront permis les œufs, les viandes, le lait caillé. Ce régime, extrêmement restrictif, ne peut être prolongé longtemps, mais il aura la valeur d'une véritable épreuve diagnostique par ses résultats. On l'atténuera rapidement en lui adjoignant des poudres absorbantes, comme le carbonate de chaux et de la salicaire. On pourra ainsi arriver à une guérison complète ou relative : il faut se rappeler qu'en dehors de résultats rapides, *avec reprise de poids*, un doute subsistera sur la possibilité d'une localisation tuberculeuse intestinale.

3° *S'il s'agit d'une diarrhée par dyspepsie* gastrique, biliaire, pancréatique ou globale, il faudra immédiatement modifier le régime alimentaire d'après les résultats de l'examen coprologique, en se rappelant toutefois que :

a. Le tuberculeux doit toujours avoir une alimentation substantielle, aussi abondante et aussi variée que possible;

b. La suppression pure et simple des catégories d'aliments insuffisamment digérés est une méthode à rejeter. On diminuera pratiquement les aliments dont la digestion insuffisante semble produire la diarrhée, et on augmentera les autres aliments de façon à conserver au malade une ration suffisante;

c. La suppléance opothérapique des sécrétions déficientes par des sucs digestifs ou des produits médicamenteux est la méthode à retenir.

4° *S'il s'agit d'une diarrhée dite par entérite banale*, la cause en sera supprimée facilement, s'il s'agit de médication toxique ou de suralimentation irraisonnée. Mais si l'on soupçonne une diarrhée toxique par élimination de produits bacillaires d'origine pulmonaire, la suppression ne sera possible que dans un cas : celui où un pneumothorax thérapeutique pourra être pratiqué. Nous connaissons un malade dont la diarrhée, rebelle jusqu'alors quoique traitée par les plus compétents spécialistes, ne céda que le jour où le collapsus pulmonaire thérapeutique supprima le foyer de dissémination des toxines. Toutes les fois que cette origine pourra être suspectée, un traitement pulmonaire par collapsus devra être immédiatement institué, s'il est possible.

L'efficacité ou la non-efficacité des traitements que nous venons d'énumérer jugera de la nature non tuberculeuse ou tuberculeuse de la diarrhée. Si ce traitement méthodique, bien surveillé et logiquement conduit, contrôlé au besoin par des analyses coprologiques successives, ne donne pas les résultats attendus, il faudra de suite rechercher les signes de tuberculisation intestinale et faire un examen radiologique complet du tube digestif. Il est d'ailleurs permis de penser que ces syndromes diarrhéiques dits non tuberculeux traduisent une inflammation intestinale favorable au développement de la tuberculose : la bacillose intestinale peut d'ailleurs souvent prendre le masque de l'un d'entre eux.

Si l'examen radiologique donne des signes de tuberculose intestinale, c'est encore le traitement chirurgical qui sera le plus sûrement efficace : résection, anastomose, simple laparotomie thérapeutique pourront donner les plus beaux succès comme dans les cas précédents.

Si l'état pulmonaire et l'état général ne permettent pas d'intervenir ou si aucun signe radiologique net ne peut être mis en évidence, le traitement médical devra être institué de façon méthodique :

1° Les cures de repos et d'aération seront continuées et renforcées ;

2° Le régime alimentaire sera modifié suivant les données d'examens coprologiques répétés; il ne devra imposer que les interdictions strictement nécessaires ;

3° L'actinothérapie ou l'héliothérapie seront pratiquées de façon suivie ;

4° Des essais successifs des divers médicaments connus seront tentés avec observation soigneuse des résultats. Nous pensons qu'il y a intérêt à employer les diverses catégories de médicaments, sans idée préconçue, de façon méthodique : on arrive souvent ainsi à trouver un traitement efficace pour le cas traité. Nous en continuerons l'administration aussi longtemps que ce sera nécessaire; et dans beaucoup de cas, sous l'action combinée d'un régime rationnel et d'une médication efficace, trouvée par tâtonnements, on peut obtenir de très intéressants résultats. On peut voir ainsi des malades reprendre du poids, s'alimenter plus abondamment et quelquefois même guérir de leur complication intestinale.

Ces médicaments utiles peuvent se classer en quatre catégories : astringents, absorbants, désinfectants, calmants. Nous ne pouvons ici les étudier tous.

1° Les *astringents* seront en général employés en premier lieu : ils n'ont pas tous la même valeur. Notre expérience personnelle nous fait placer en tête le salicylate d'alumine puis le dermatol, le tanin et ses dérivés, la salicaire, le sous-nitrate de bismuth. La décoction blanche de Sydenham donne aussi quelques succès.

2° Les *absorbants* sont en général moins efficaces, mais ils peuvent rendre des services. Les charbons actifs sont souvent utiles ; le kaolin, le talc, la craie, l'oxyde de zinc trouvent aussi quelques indications.

3° Les *désinfectants* sont très nombreux, leur action est souvent minime. Nous mentionnerons le salacétol, le salicylate de bismuth, le benzonaphtol, l'argent colloïdal sous forme de collargol ou de cryptargol, l'ichtyol. Les médicaments modificateurs de la flore intestinale nous ont paru efficaces dans certains cas, notamment pour supprimer la fétidité des selles : acide lactique, ferments lactiques, amidon paraffiné ont souvent une action adjuvante intéressante.

4° Les *calmants*, opium, laudanum, élixir parégorique, belladone, atropine, génatropine, trouvent leurs indications dans les douleurs, dans l'hyperpéristaltisme ou dans les phases de constipation. De très faibles doses sont en général suffisantes.

Lorsque les lésions siègent dans la moitié gauche du gros intestin, l'introduction de quelques-uns de ces médicaments par lavement donne de bons résultats, notamment quand il existe des phénomènes dysentériformes. Le nitrate d'argent, le dermatol, le sous-nitra e de bismuth, l'ichtyol associés au laudanum sont les médicaments les plus généralement utilisés par voie rectale.

Nous réserverons une place spéciale à deux médications très intéressantes :

1° Les *injections intraveineuses de chlorure de calcium* (Rist, Ameuille et Ravina) susceptibles, malgré leurs inconvénients (escarres au lieu d'injection), de fournir quelques succès temporaires;

2° Les *arsenicaux pentavalents* (stovarsol et tréparsol), qui sont un moyen très efficace de combattre la diarrhée (Léon Bernard). Pour Cade, ils constituent l'agent thérapeutique le plus utile contre la diarrhée de l'entérite tuberculeuse. Ils n'agissent cependant pas dans tous les cas, ils peuvent être mal tolérés. Malgré le caractère temporaire de leur action, ils peuvent donner de beaux succès.

Les moyens thérapeutiques sont donc très nombreux et leur nombre atteste l'irrégularité de leur action. Il est néanmoins rare de ne pas arriver à découvrir, par des essais successifs, le ou les médicaments qui conviennent à chaque cas. Leur action combinée à celle du régime alimentaire peut donner des résultats intéressants, qu'il ne faut pas mépriser. On peut alors souvent diminuer progressivement les médicaments et élargir peu à peu le régime alimentaire en continuant une observation minutieuse.

Si toutes les tentati s thérapeutiques n'arrivent pas à rétablir un fonctionnement intestinal normal, *même en l'absence de signes radiologiques*, c'est encore à la laparotomie exploratrice qu'il faut avoir recours, toutes les fois qu'une intervention chirurgicale sera possible. Dans ces cas plus ou moins désespérés, la simple laparotomie thérap utique peut apparaître comme la dernière ressource ; l'efficacité de cette intervention peu dangereuse doit être connue de tous.



Notre conclusion sera simple : nous pouvons beaucoup pour les tuberculeux intestinaux, nous devons les traiter méthodiquement et patiemment. Nous sommes persuadé que le traitement de la tuberculose intestinale fera des progrès analogues à ceux de la cure de la bacillose pulmonaire. D'ores et déjà, dans l'attente de nouvelles recherches, il importe de mettre en œuvre tous les moyens raisonnables dont nous disposons : traitement d'attente purement médical, étude coprologique utile pour fixer un régime rationnel ou une opothérapie adéquate, essai loyal des principales médications connues, exploration radiologique et, dans beaucoup de cas, exploration chirurgicale, traitement opératoire hardi réalisant le maximum possible toutes les fois que l'état général et pulmonaire l'autorise, telle est la méthode que nous proposons. Elle permettra d'obtenir des guérisons et, dans d'autres cas, de prolonger l'existence des malades. Il est rare qu'elle ne donne pas de résultat pratique intéressant.

L'EXPLORATION RADIOLOGIQUE DU CÆCUM EN POSITION RENVERSÉE

PAR

Paul JACQUET et **Jean SERRAND**

Médecin des hôpitaux. Assistant d'électro-radiologie des hôpitaux.

On sait combien est délicat, en ce qui concerne les organes de l'abdomen à forte contractilité et à grande capacité, — estomac, côlons, cæcum, — le diagnostic d'adhérences, et quels mécomptes est susceptible de réserver l'examen radiologique à ce sujet.

Tantôt ce sont des organes qui apparaissent comme fixés à l'examen radioscopique et se révèlent libres à l'intervention. Tantôt, inversement, ce sont des périviscérites du corps de l'estomac, du côlon, du cæcum, parfois même étendues, qui apparaissent comme des trouvailles à l'ouverture du ventre, et que la radioscopie seule n'a pas laissé prévoir. Ce sont là des mécomptes bien connus de ceux qui s'occupent d'affections gasto-intesti-

nales, et il en est, en somme, et bien souvent, des périviscérites digestives comme de la symphyse cardiaque elle-même, affection de diagnostic difficile s'il en fut et susceptible de tenir en échec l'observateur le plus perspicace.

Le cas le plus fréquent de ces images trompeuses est ce que l'on pourrait appeler *l'illusion du cæcum fixé*. Très souvent, en effet, lorsque l'on fait passer le malade de la position verticale à l'horizontale au cours de l'examen radioscopique, le cæcum ne s'élève pas. Bien mieux, même les manœuvres de palpation profonde aussi, bien dans le sens transversal que dans le sens longitudinal du corps, ne provoquent, pas plus en position couchée qu'en position verticale, de déplacement de l'ombre du cæco-ascendant. Que le malade ait, en même temps, un point appendiculaire net ou une sensibilité diffuse dans la zone cæco-appendiculaire, et la présomption d'adhérences se présente à l'esprit. On sait avec quelle extrême réserve ces images doivent être interprétées.

Nous croyons pour notre part que, dans cette apparence du cæcum fixé si fréquente dans les examens journaliers, le *poids de la substance opaque* doit jouer un très grand rôle.

Dans le décubitus horizontal en effet, le cæcum injecté, soulevé par le relief du détroit supérieur, se dispose au-dessus de lui en bissac, comme un sac pesant placé en travers sur l'échine d'un baudet. Alors que la fosse iliaque, disposée horizontalement lorsque le sujet est dans le décubitus, constitue un support normal au côlon ascendant, le cæcum, pour peu qu'il soit bien rempli et lourdement chargé, agit comme un contrepoids et tire tout l'organe vers le petit bassin. Celui-ci, en effet, du fait de la concavité sacrée, demeure nettement déclive par rapport à la fosse iliaque dans le décubitus horizontal, et le poids du cæcum, tirant sur le côlon, peut faire ainsi échec aux manœuvres de mobilisation.

Nous avons l'impression que la surcharge pesante du tractus digestif, résultant de la baryte qui injecte de façon très variable les différents

Tableau indiquant la situation du bas-fond du cæcum en position debout, couchée et renversée.

Observations.	Debout.	Couché.	Renversé.	Ascension totale en centimètres.
1° Val... Appendicite chronique.	1 cm. au-dessus du bord supérieur de la symphyse.	Bord inférieur de l'aileron sacré. + 3.	Partie toute supérieure de la fosse iliaque. + 3.	6
2° Pel... Tuberculose pulm., douleurs abdominales.	Inaccessible derrière le pubis.	Devient accessible. + 5.	+ 4	9
3° No... Appendicite chronique.	Contre la branche du pubis.	+ 4	+ 2	6
4° Huss... Colique néphrétique.	Haut situé.	Remonte à 1 cm. au dessous de la crête iliaque. + 1.	Se projette au-dessus de la crête iliaque. + 1.5	2.5
5° Le G... Sténose duodénale fonctionnelle.	A la symphyse.	+ 2	0	2
6° Coll... Point appendicul., colite.	1 cm. au-dessus de la branche horiz. du pubis.	1 cm. au-dessous du rebord inf. de l'aileron sacré. + 10.	2 cm. au-dessous de la crête. iliaque. + 6.	16
7° Chap... Bacillaire, point appendiculaire.		+ 2	+ 6	8
8° Barr... Tuberculose, appendicite.	1 cm. au-dessous de la grande échancrure sciatique.	1 cm. au-dessus de l'échancrure. + 2.	+ 10 (Voy. texte et fig. 2).	12
9° Beul... Gastralgie et métrite.	2 cm. au-dessous du bord inférieur de l'aileron sacré.	1 cm. au-dessus du bord inférieur de l'aileron. + 3.	3 cm. au-dessous de la crête iliaque. + 4.	7
10° Blond... Appendicite chronique.	$1^{cm},5$ au-dessus du bord supérieur du pubis.	+ 4,50	+ 2	6, 5
11° Damp... Néoplasme du pylore.	7 cm. au-dessous de l'épine iliaque antér. et supér.	+ 3	A la crête iliaque. + 5.	8

organes, n'est pas envisagée de façon suffisante dans l'interprétation radiologique habituelle de la ptose, de la forme des organes et peut-être de leur mobilité.

Nous en avons eu la preuve chez une jeune femme qui, pour se préparer à un examen radioscopique et croyant bien faire, avait absorbé non pas un, mais trois flacons de substance opaque, soit 600 grammes de gélobarine, au lieu des 200 habituellement utilisés. Il en résultait ce fait inattendu que toute la masse du grêle, fortement injectée, et la partie obscure du cæco-ascendant étaient entièrement tassées dans la cavité pelvienne. Leur position ne se modifiait pas en position couchée; les manœuvres de mobilisation n'amenaient aucun déplacement appréciable. On avait ainsi l'image d'une ptose intestinale totale avec fixation de l'intestin en masse dans le petit bassin.

Un second examen, pratiqué quelques jours plus tard et après préparation correcte, fit justice de cette interprétation. On ne voyait plus qu'une ptose du cæco-ascendant, et encore très modérée.

***

Frappés de ces inconvénients, nous avons pris l'habitude, pour tous nos examens courants, d'examiner nos malades non seulement en position debout, puis couchée, mais *en position renversée* (dite de Trendelenbourg), les sujets, placés sur le dos, étant basculés la tête en position déclive comme pour une opération gynécologique.

Ce dispositif est facilement réalisable par l'emploi d'appareils basculant au delà de l'horizontale. Pratiquement, et à défaut d'installation spéciale, on peut utiliser à bon compte un gros oreiller bourré de crin, très dur, et qui, glissé sous le siège du malade couché sur la table horizontale, permet de soulever le siège de trente à trente-cinq centimètres.

Ce dispositif de fortune, outre la simplicité de son emploi, possède un avantage particulier. En produisant un mouvement de déflexion du pelvis en avant par suite du soulèvement du siège, il atténue l'ensellure lombaire physiologique et diminue ainsi, dans une certaine mesure, la profondeur relative de l'excavation sacrée.

La pratique journalière de ce mode d'exploration du cæcum en position renversée a montré le bien-fondé des données qu'on pouvait en attendre et nous rapportons quelques examens pratiqués dans ces conditions. Des mensurations ont été pratiquées : nous ne les rapportons qu'à titre indicatif, ne les ayant pas faites en ortho.

En comparant ces observations, on voit que d'une façon générale, l'*amplitude d'ascencion verticale du cæcum est très sensiblement augmentée en pratiquant les examens en position déclive*, et ceci sans que l'on fasse intervenir aucun mouvement de palpation ni de mobilisation.

Le degré moyen d'élévation, obtenu en prenant la moyenne des chiffres de nos 11 observations, est de 3cm,5 en passant de la verticale à l'horizontale, et de 4 centimètres en passant de l'horizontale à la position renversée (fig. 1).

Le déplacement obtenu, par conséquent, *en*

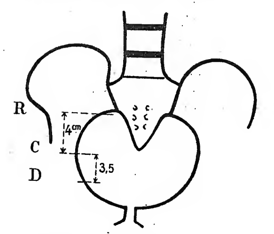


Schéma indiquant l'emplacement moyen du bas-fond du cæcum en position debout (D), couchée (C) et renversée (R) (fig. 1).

renversant le sujet préalablement couché est donc plus fort en moyenne que celui que l'on obtient en le faisant étendre après l'avoir examiné debout. Et ceci, à soi seul, montre tout l'intérêt de ce mode d'examen.

Dans trois cas, l'amplitude d'ascension obtenue successivement par les deux inclinaisons s'est montrée équivalente. Elle a été quatre fois à l'avantage de la position couchée et quatre fois également à celle de l'attitude basculée.

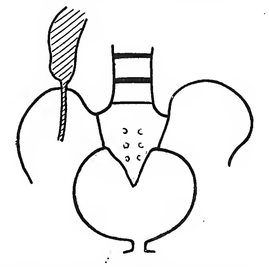
Dans l'obervation 8 enfin, après une ascension minime de 2 centimètres seulement en passant de la position debout à l'horizontale, nous avons vu se produire, en basculant le malade, une subite et très forte ascension de 10 centimètres de la partie renflée du cæcum, en même temps que se produisait, en un point de l'ombre cæcale, un diverticule d'une longueur équivalente, ayant absolument la forme et le volume de l'index.

On n'aurait pu mettre en évidence, de façon plus élégante, l'existence d'une adhérence fixant le cæcum en un point du bassin (fig. 2).

Il est à noter que tous ces examens ont été faits

en déclivité minimum, la tête du sujet n'étant qu'à une trentaine de centimètres au-dessous du plan pelvien.

Peut-être, en employant une déclivité beaucoup plus forte, en plaçant le malade à 45° par exemple comme peuvent le donner les tables à grand mouvement basculant, obtiendrait-on des déplacements encore plus prononcés, et aurait-on eu raison, dans nos observations présentes, de l'immo-



Adhérence avec prolongement digitiforme du cæcum en position renversée (obs. 8) (fig. 2).

bilité relative du cæcum dans nos cas 4 et 5. Tout au moins peut-on le conjecturer d'après les expériences de P. Carnot, Glénard et Gérard (1), réalisées dans cet ordre d'idées en 1914 sur les organes thoraco-abdominaux avec de très fortes déclivités allant jusqu'à la verticale, certains clichés étant pris sur des sujets maintenus la tête en bas.



Si dans le procédé que nous préconisons la mobilisation spontanée du cæcum est déjà intéressante par elle-même, étant donnée la grande marge d'élévation qu'elle détermine, la *mobilisation provoquée* est plus intéressante encore.

On a l'impression qu'à partir d'une certaine déclivité en attitude renversée le cæcum prend une position indifférente, qu'il n'est plus sollicité par aucune force attractive, et la main qui palpe en est complètement maître jusqu'à l'extrême limite de la tension des mésos.

Par l'inclinaison du corps en arrière, en effet, la déclivité pelvienne a cessé, le cæcum ne joue plus son rôle de contrepoids. Un pas de plus et, prenant une déclivité inverse, inclinée maintenant vers l'abdomen, la paroi pelvienne rejette toute sa charge du côté de la fosse iliaque.

Le grêle, en même temps, a quitté la place et se tasse vers l'étage supérieur. La fosse iliaque, maintenant déshabitée, est libre. Aucune pression ne s'exerce plus sur le cæcum et l'on peut, de la main, le déplacer à loisir.

La facilité avec laquelle on le mobilise est maintenant remarquable. On peut lui donner des mouvements d'élévation étendue, le retrousser en quelque sorte, à grande hauteur, vers l'étage supérieur ; lui imprimer un mouvement de latéralité étendue vers la crête ou vers l'ombilic, ainsi qu'un mouvement giratoire de forte amplitude, d'une dizaine de centimètres de rayon apparent, autour de son emplacement habituel.

Le cæcum donne l'impression d'être complètement flottant, et libre comme il le serait à la main dans le ventre d'un cadavre.



Il y a enfin une particularité intéressante lorsque l'on examine le cæcum en position renversée, c'est la facilité et la précision avec laquelle on peut identifier, dans la zone cæco-appendiculaire, un point douloureux nettement localisé.

Dans le décubitus horizontal, en effet, et à plus forte raison en position debout, le cæcum est fuyant dans la cavité pelvienne et difficile à comprimer sur un plan résistant. Il est matelassé d'autre part, en avant, par la masse du grêle, et ne répond que d'une façon confuse aux pressions douloureuses.

En position renversée, au contraire, le cæcum repose sur le plan résistant de la fosse iliaque et les pressions s'exercent normalement à sa surface. Les organes adventices qui le masquaient en avant ont glissé vers le haut du ventre, le laissant à découvert. L'iléon lui-même, entraîné par la déclivité, s'écarte à angle droit du cæcum, mettant largement à nu la région de l'appendice.

On conçoit avec quelle facilité et avec quelle précision on peut reconnaître l'image appendiculaire, en repérer l'emplacement quand elle fait défaut, et explorer méthodiquement, point par point, toute la région suspecte.

Il en était ainsi notamment pour le malade de l'observation 1, chez qui la palpation debout ou couché ne révélait qu'une sensibilité confuse et vague, la palpation en Trendelenbourg, au contraire, montrant un point douloureux extrêmement net et vif, et occupant exactement la région de l'appendice.

(1) Paul Carnot, Roger Glénard et Léon Gérard, Situation et forme des divers segments digestifs dans les principales positions du corps (*Bulletin et mémoires de la Société médicale des hôpitaux*, 1914, séance du 3 avril).

DE QUELQUES CAS DE

TUBAGE DUODÉNAL DANS LES AFFECTIONS DU CARREFOUR SOUS-HÉPATIQUE AU COURS DE LA GESTATION (1)

PAR

LÉVY-SOLAL
Professeur agrégé à la Faculté de médecine de Paris.

et

A. HADGÈS
(de Vichy).

Le tubage duodénal, de pratique hospitalière courante, devait logiquement recevoir des applications dans la pathologie de la gestation. Depuis octobre 1926, nous l'avons utilisé à la Maternité de Saint-Antoine. Il nous a permis d'opposer une action efficace et rapide aux vomissements relevant d'affections du carrefour sous-hépatique au cours de la grossesse. Il nous a donné aussi l'occasion de mettre en évidence certains éléments permettant une discrimination d'origine dans le syndrome complexe des vomissements gravidiques.

Le nombre assez important de tubages que nous avons pratiqués (dix-huit) nous permet d'indiquer certaines règles sans lesquelles on pourrait se réserver des mécomptes. Toute femme en état de gestation, devant être tubée, sera interrogée et examinée sur ses troubles digestifs anciens ou récents. Des symptômes œsophagiens pouvant faire soupçonner des lésions de sténose ou diverticulaires ; des symptômes gastriques pouvant être rapportés à des ulcus gastro-intestinaux latents ou en activité, à une sténose organique du pylore ; des hématémèses anciennes ou récentes, quelle qu'en soit l'origine, — à défaut de plus amples renseignements, — constituent des contre-indications au tubage. Renonçant au tubage permanent qui a pu créer des incidents (Jones, Singer), nous avons préféré lui substituer le tubage biquotidien d'une durée permettant l'instillation d'une certaine quantité de liquides alimentaires.

Le tubage n'est pas sans présenter certaines difficultés dans la grossesse. Dans nos cas, aucune anesthésie du pharynx n'a été nécessaire, même chez les femmes présentant des vomissements presque continus. Nous avons pu même le pratiquer chez plusieurs femmes successivement dans la même salle. Quand une femme est tubée, les autres le sont plus aisément. Il y a là un facteur psychique qui intervient et qu'il faut savoir utiliser. Nous n'avons eu à enregistrer jusqu'ici aucun insuccès.

L'extraction du liquide duodénal, alcalin, coloré de bile, a été obtenu dans nos cas dans un temps variant de une à deux heures. Nous avons utilisé, pour provoquer l'excrétion biliaire, la solution de sulfate de magnésie à 25 p. 100 ou la peptone de Witte à 5 p. 100.

Nous avons obtenu dans la plupart des cas une bile B, dite vésiculaire, bien caractérisée par sa coloration et sa viscosité, mais bien moins abondante quand nous nous sommes servis de peptone. Alors qu'on estime de 100 à 150 centimètres cubes la bile qu'on obtient après l'instillation magnésienne, nous avons obtenu après cette épreuve une quantité totale nettement supérieure à 200 et 300 centimètres cubes. Cette quantité peut être dépassée en cas de cholécystite. Elle n'indique pas, bien entendu, la totalité de la bile d'excrétion, mais uniquement celle captée par le tubage. Il existe dans la grossesse une polycholie physiologique par hyperfonctionnement de la cellule hépatique, qui est en rapport avec une très active destruction d'hémoglobine et un métabolisme suractivé des substances azotées et des graisses. Les résultats apparents du tubage duodénal confirment les données de la physiologie de la gestation.

Nous exposerons une première série de faits relatifs à des vomissements gravidiques.

OBSERVATION I. — Doss..., âgée de vingt-quatre ans, entre dans le service dans un état d'asthénie profonde, le 18 décembre 1926. Secondipare, elle présente des vomissements s'étant manifestés tardivement au cinquième mois et brusquement. La première grossesse s'était terminée par un accouchement au huitième mois d'un enfant mort-né. Réaction de Bordet-Wassermann, à cette époque, négative. Avant son entrée, son médecin utilise sans succès les médications classiques contre ces vomissements presque continus. L'état devenant menaçant, elle est hospitalisée d'urgence en vue de provoquer l'avortement. A son entrée, nous constatons un état très grave : symptômes de dénutrition avec acidose très prononcés, symptômes de défaillance cardiaque avec un pouls petit à 120, urines avec 0gr,40 d'acétone par litre et des traces d'albumine. Les vomissements sont presque continus, bilieux, vert foncé.

Un tubage est pratiqué. Après la traversée pharyngée et œsophagienne, les efforts de vomissements n'aboutissent pas. L'expulsion du tube n'a pas lieu. Vomissements et nausées s'arrêtent au moment où nous jugeons, par les index du tube, que l'olive a franchi le cardia et évolue dans l'estomac. Au bout de cinquante minutes, nous retirons par aspiration un liquide dense, vert foncé, alcalin au tournesol. Après instillation de 50 centimètres cubes de la solution de peptone à 5 p. 100, nous retirons une bile analogue à la précédente, mais d'une teinte plus foncée ; puis une quantité de bile de même coloration, légèrement plus accentuée, que nous estimons être un

(1) Les examens microscopiques et bactériologiques ont été faits par M. J. DALSACE. Nous l'en remercions vivement.

mélange de bile B + C, et finalement une quantité de bile C moins colorée et moins dense que la précédente. La totalité des liquides extraits, après l'instillation de la solution de peptone, atteint facilement 310 centimètres cubes. Dans ces trois échantillons, on dose pour la bile A 0gr,40, pour la bile B + C 0gr,50 et pour la bile C 0gr,40 de cholestérine par litre. Le dosage de la cholestérine dans le sang atteint 2gr,50. A l'examen direct après centrifugation : bile A, pas d'éléments cytologiques, mais une flore bactérienne très abondante, des bacilles grêles, des cocci, Gram-négatifs; dans la bile B, pas d'éléments cytologiques non plus, mais des bacilles plus épaissis, des cocci prenant le Gram ; enfin, dans la bile C (mélange de C + B), on trouve de nombreuses cellules en voie de lyse à protoplasma clair et à noyau très coloré, des petites cellules rondes et des noyaux isolés, une flore bactérienne très abondante.

Les cultures de ces trois échantillons montrent des bacilles d'un grand polymorphisme, bacilles longs et cocciformes, à Gram négatif et positif, des bacilles type coli ne prenant pas le Gram.

Les deux tubages qui ont été pratiqués font disparaître entièrement les vomissements. Ces tubages ont permis l'alimentation duodénale avec 400 à 500 grammes de bouillon de viande. L'alimentation normale est reprise ; l'état général s'améliore rapidement.

Cette observation se prête aux remarques suivantes :

L'épreuve de l'excrétion biliaire provoquée montre qu'il est difficile parfois de différencier la bile B, vésiculaire, des autres biles. Les variations de la coloration, de la viscosité, de la cholestérine, sont insignifiantes et la polycholie de la grossesse est susceptible de modifier les résultats de l'épreuve. Ces variations répondent parfaitement à l'opinion de ceux qui, comme Danade, veulent que la bile B ne puisse toujours se différencier d'une bile d'hypersécrétion hépatique.

Par les nombreuses recherches qui ont été faites au cours de ces dernières années, il apparaît que le milieu duodénal jouisse d'une stérilité relative. Mac Deal et Chace (1922) ont constaté qu'à l'état normal le nombre des germes était peu élevé dans le duodénum et qu'il devenait très important dans les affections pathologiques. Hœfert (1921), dans ses recherches, a trouvé le liquide duodénal stérile à l'état normal et considère que cette stérilité est sous la dépendance de l'acidité du suc gastrique. Dans les cas d'hypoacidité, le nombre des germes varierait en nombre et en espèces ; le milieu duodénal serait favorable au développement du *Bacterium coli*, du streptocoque et du staphylocoque. Aaron (1921) va plus loin et établit qu'il existe une relation étroite entre la richesse des colonies obtenues par cultures et l'importance des troubles digestifs. Les recherches de Herber Kahn, Gorke, Kurt Meyer, confirment celles des auteurs précédents. Libert (1923), dans cinquante tubages, constate que le liquide duodénal est remarquablement pauvre en bactéries. Malgré quelques rares travaux contradictoires, discutables, il semble que l'accord soit complet sur l'asepsie relative du milieu duodénal.

Elle est d'autant plus frappante que le *suc gastrique* contient de nombreuses espèces microbiennes, des sarcines et des levures. Gilbert et Santos Dominici ne trouvent pas moins de 50 000 bactéries par milligramme de suc gastrique de chien.

Cette asepsie du milieu duodénal est due à l'action bactéricide et antitoxique du pancréas, ainsi que M. Carnot l'a établi il y a longtemps, (1898), à laquelle s'associe l'action antiseptique puissante de la bile. Mais nous ignorons si la grossesse ne modifie pas cette stérilité du duodénum. La question se pose tout entière. Les tubages de Cantoni (1922) et les travaux confirmatifs de Falco indiquent uniquement une action diminuée des pouvoirs protéolytique et lipolytique du pancréas pendant les premiers jours de la gestation. D'autre part, les travaux d'O'Weil (1) témoignent d'une hypofonction pancréatique dans de nombreux cas de dyspepsie chronique, d'ictère catarrhal, de lithiase biliaire, de cirrhose du foie. Ils permettent d'émettre l'hypothèse que ces affections pathologiques peuvent augmenter la déficience pancréatique provoquée par la grossesse, au début, et modifier le milieu duodénal en le rendant favorable au développement des micro-organismes. Aussi est-il de grande importance, pour apporter plus de précision dans l'évaluation de la charge microbienne des liquides extraits par le tubage, d'examiner le liquide duodénal précédant l'instillation magnésienne et de le comparer aux biles d'excrétion provoquée.

Dans le cas qui nous occupe, la bile extraite après épreuve de Meltzer-Lyon présentait une très abondante flore microbienne et l'échantillon C (mélange de C + B) était chargé d'éléments cytologiques en grand nombre. Or ces signes, associés, sont bien l'expression d'un processus inflammatoire des voies biliaires, évoluant insidieusement, sans aucune représentation clinique. Cet état fait le lit d'une inflammation catarrhale, d'une cholécystite pouvant survenir au cours de la grossesse.

L'observation suivante vient apporter une confirmation encore plus précise de la chronologie des faits, en matière d'inflammation des voies biliaires, prenant un caractère aigu du fait de la grossesse.

(1) Étude clinique de la fonction pancréatique par tubage duodénal (*Bruxelles médical*, oct. 1924).

OBS. II. — Il s'agit d'une multipare de vingt-quatre ans (Laff.) qui entre dans le service au deuxième mois de sa quatrième grossesse. Dans ses antécédents on note des hématémèses à l'âge de quatorze ans, se répétant tous les six mois, pour lesquelles on avait envisagé une intervention chirurgicale et qui fut ajournée par un examen radiologique ne montrant pas d'ulcus gastrique. Elle avait des troubles dyspeptiques et de la cholémie.

Dès la première grossesse, les hématémèses s'arrêtent définitivement. Trois accouchements à terme normaux. Depuis deux ans, urine trouble avec douleur du rein droit. Cette femme entre dans le service avec des vomissements fréquents, bilieux (plus de vingt par jour). Assez rapidement, une cholécystite aiguë, accompagnée de pyélo-néphrite et de fièvre (37°,8 à 38°), s'installe. La douleur vésiculaire est aiguë et n'est pas calmée par la glace. Inspiration pénible, diminution du murmure vésiculaire à la base droite. Rein droit douloureux à la palpation bimanuelle. Urines troubles; albumine 0gr,05 p. 1 000, glycose 27 grammes p. 1 000, urée 25 p. 100, pas de sels biliaires et pigments. Pollakiurie, dysurie, bacillurie pure, abondante. En culture, ces bacilles ne prennent pas le Gram. Un premier tubage est pratiqué. Après instillation de la solution magnésienne, on retire en abondance les trois biles.

La bile B est très foncée, presque noirâtre, très visqueuse et tranche par son aspect avec les autres biles. A l'examen direct on trouve: bile A, peu de cellules, nombreuses granulations, fins bacilles ne prenant pas le Gram; cultures négatives en aérobiose; bile B, cellules épithéliales, un grand nombre de polynucléaires altérés, du mucus, de nombreuses bactéries à Gram négatif, cultures négatives en aérobiose; bile C, nombreux cristaux de cholestérine, nombreux bacilles, cultures négatives. Quatre tubages ont été pratiqués. Ils ont permis de noter les modifications d'aspect des biles extraites et de constater la diminution des débris cellulaires et des polynucléaires dans la bile B. Dès le deuxième tubage, la douleur vésiculaire diminue au point que la malade peut respirer librement. Au quatrième tubage, la palpation permet de noter une diminution de surface de la vésicule, elle ne provoque que de la sensibilité. Les vomissements s'arrêtent au deuxième tubage; il ne subsiste qu'un vomissement le matin au réveil.

Dans ce cas, on note dans les antécédents éloignés des troubles dyspeptiques avec un état cholémique. Ils permettent de penser à un état inflammatoire des voies biliaires à évolution lente. L'atteinte de la vésicule biliaire a précédé l'état gravidique et ce dernier favorise l'éclosion d'une cholécystite aiguë.

Le tubage a permis d'apporter aux symptômes cliniques une confirmation de l'état vésiculaire. L'examen des échantillons de bile a facilité une différenciation remarquable de la bile B des autres biles. Il ne pouvait être fait dans ce cas de démonstration plus élégante de l'authenticité, réellement vésiculaire, de la bile B. L'agglomération des débris épithéliaux et des polynucléaires contrastait avec la rareté des éléments cytologiques des biles A et C; la diminution graduelle des éléments cytologiques à chaque tubage marquait les étapes de l'amélioration. Elle allait de pair avec une flore microbienne qui devenait moins abondante.

Le tubage duodénal s'est révélé dans ce cas comme un traitement très actif de la cholécystite gravidique. Il en a écourté la durée.

L'observation suivante se présente comme un fait exceptionnel au cours de la grossesse et pose un problème de sémiologie biliaire.

OBS. III. — V. S..., âgée de vingt ans, mariée depuis quatre mois, grossesse de trois mois. Rougeole et coqueluche en bas âge, aucun autre antécédent pathologique; pas de symptôme d'une affection du tube digestif et annexes. Fait important, elle a une mauvaise dentition, des abcès dentaires en grand nombre et a subi sept extractions de dents depuis deux ans. Il semble qu'il y ait eu une suppuration presque continue de la bouche depuis ces accidents dentaires. Dès le début de la grossesse, fatigue extrême, lipothymie. Au second mois, des vomissements se produisent avec hoquet, éructations; des douleurs *gastriques* et *abdominales* apparaissent; teint légèrement subictérique à ce moment-là. Cet état dure jusqu'à la fin du troisième mois avec quelques vomissements. Ceux-ci prennent rapidement un caractère incoercible, au point que la malade, hospitalisée, a une trentaine de vomissements par jour. Il existe de la dysurie avec urines rares, des traces d'albumine, 0gr,25 par litre d'acétone, 11gr,25 d'urée pour 900 centimètres cubes d'urine par vingt-quatre heures. Pas de pigments et sels biliaires.

A notre examen, pas de signes objectifs d'un trouble ou lésion gastriques. Pas de poche gazeuse à la percussion. Mais nous provoquons une vive douleur à droite de la ligne médiane, vers la vésicule biliaire. C'est d'ailleurs en ce point que la malade localise les douleurs qu'elle a eues au cours du deuxième mois de sa grossesse.

Nous effectuons un premier tubage et, au bout d'une heure et demie, nous pouvons extraire un liquide trouble légèrement teinté de bile, très alcalin, contenant quelques grumeaux de sang. L'épreuve de Meltzer-Lyon n'amène pas de bile. L'extraction des liquides duodénaux pendant une heure n'amène que des échantillons identiques au premier. Nous en concluons que l'excrétion biliaire provoquée ne peut se faire.

Un deuxième tubage pratiqué le lendemain donne exactement les mêmes résultats: échec de l'épreuve de Meltzer-Lyon, liquide duodénal teinté de bile avec de tout petits caillots de sang.

Ces différents liquides duodénaux ne contiennent pas de cholestérine. Par leurs cultures sur différents milieux, on remarque six sortes de germes aérobies et anaérobies, des bacilles type coli, des entérocoques, des streptocoques.

Dès le premier tubage avec alimentation duodénale (400 grammes de lait), les vomissements diminuent de nombre et le deuxième tubage, pratiqué le lendemain, les arrête complètement. Une alimentation normale est reprise. L'état général se relève rapidement.

Cette observation nous permet de poser le diagnostic de duodénite qui semble s'être installée au moment des accidents de suppuration dentaire, dans la période qui a précédé la grossesse. Nous établissons une relation étroite entre ces phénomènes septiques de la bouche et l'infection inflammatoire du duodénum. Cette étiologie est vraisemblable, sinon certaine.

Depuis le manifeste de W. Hunter (1910) signalant l'importance de la septicité de la bouche, les auteurs anglo-américains sont portés à incriminer les infections bucco-dentaires dans l'étiologie des

ulcus gastriques. Rosenow a particulièrement insisté sur ce point dans un travail récent (1). Chez notre malade, les accidents de suppuration dentaire ont été fréquents et ont marqué l'apparition des douleurs gastro-abdominales, qui témoignaient de l'inflammation duodénale, au deuxième mois de la grossesse. Le liquide du tubage duodénal, avec les petits grumeaux de sang et sa riche flore bactérienne, plaidait en faveur d'une duodénite. Il ne pouvait s'agir d'un ulcus duodénal en activité, dont l'évolution et l'appareil symptomatique sont assez précis.

L'échec de l'épreuve de Meltzer-Lyon, dans deux tubages, avait en plus la valeur d'une confirmation diagnostique. Chez cette toute jeune femme, sans aucun antécédent pathologique, la suppression fonctionnelle de la vésicule biliaire ne pouvait être rapportée à une oblitération du cystique ou à une rétraction, ou à une réplétion complète lithiasique de la vésicule biliaire. Il fallait admettre plutôt que l'absorption de la solution magnésienne par la muqueuse duodénale enflammée était minime et que, du fait également de la congestion de l'ampoule de Vater, le réflexe d'ouverture du sphincter d'Oddi ne pouvait se produire.

Les observations qui précèdent, que leur intérêt nous a fait distraire de nos 18 cas de tubage, permettent les conclusions suivantes :

1° Le tubage duodénal se révèle comme un moyen d'action rapide dans les vomissements gravidiques associés à des affections du carrefour sous-hépatique. Il permet l'alimentation qui combat les phénomènes de dénutrition. Il représente en plus le traitement le plus efficace de la cholécystite gravidique dont il écourte la durée.

2° Sans vouloir aborder l'étude de la pathogénie des vomissements gravidiques, il semble bien que le cadre de ce syndrome doive être grandement élargi. A côté des nombreux éléments étiologiques qui ont été décrits, il y a lieu d'insister sur les altérations du carrefour sous-hépatique. Le tubage permet le plus souvent d'en donner une confirmation diagnostique. Il représente en plus un instrument de recherches physio-pathologiques.

A ces différents titres, le tubage duodénal semble devoir occuper une place justifiée dans un service de maternité.

(1) *Journ. Infect. Diseases*, sept. 1923.

ACTUALITÉS MÉDICALES

Le tétanos céphalique.

G. BETTAZZI (*Il Policlinico*, 15 janvier 1927) rapporte 3 cas de tétanos céphalique. Dans le premier cas, dû à la pénétration d'une écharde dans le sillon naso-génien, un abcès apparut au bout de douze jours, et le tétanos se manifesta le vingt-deuxième jour par du trismus et une paralysie faciale centrale. On entreprit, outre l'incision de l'abcès, une série d'injections massives de sérum antitétanique combinées à des injections d'un centimètre cube d'acide phénique à 2 p. 100 toutes les trois heures. Les symptômes disparurent rapidement et le malade guérit en quelques jours. Dans le deuxième cas, consécutif à une plaie de la région sous-maxillaire, l'incubation fut de douze jours. Dès l'apparition du trismus et d'une paralysie faciale périphérique, on entreprit un traitement sérique énergique associé à des injections d'acide phénique toutes les deux heures. Pendant quatre jours, les symptômes parurent s'améliorer, mais une nouvelle aggravation avec apparition de dysphagie, d'hyperthermie, de troubles respiratoires, emporta le malade le septième jour.

Dans le troisième cas, consécutif à une plaie de la joue, l'incubation fut de dix jours. Les premiers symptômes furent encore le trismus et une paralysie faciale périphérique. Comme dans les cas précédents, au traitement symptomatique (lavements de chloral, obscurité et silence, lavements nutritifs, etc.) on ajoute un traitement sérothérapique énergique et on emploie concurremment la méthode de Baccelli. Cependant, au bout de six jours apparaissent la dysphagie, la dyspnée, l'hyperthermie et le malade meurt.

L'auteur insiste sur l'importance pronostique de la durée d'incubation, et montre la gravité de certains cas malgré toutes les thérapeutiques mises en œuvre.

JEAN LEREBOULLET.

Le rein saturnin.

F. BATTAGLIA (*Il Policlinico*, 1er avril 1927) a étudié du point de vue anatomo-pathologique 31 cas de rein saturnin, dont 20 chez des malades morts par insuffisance rénale et 11 chez des malades exposés à l'intoxication par le plomb, avec des manifestations cliniques plus ou moins nettes de lésions rénales, des coliques saturnines dans 8 cas, et une goutte saturnine. De cette étude il conclut que le rein saturnin doit être attribué à une néphrosclérose vasculaire ou plus exactement à une néphrocirrhose artérioscléreuse progressive ; il ne juge pas acceptable la théorie de Volhard et Fahr, pour lesquels il y a combinaison d'une glomérulo-néphrite et d'une néphrosclérose. L'histogenèse semble celle des néphroscléroses vasculaires, avec altération primitive des vaisseaux, et non, comme l'admettent quelques auteurs, des lésions épithéliales primitives auxquelles s'adjoindraient secondairement des lésions vasculaires. L'existence d'une glomérulo-néphrite saturnine aiguë ou subaiguë n'est pas prouvée, et les faits sur lesquels s'appuient quelques auteurs pour en admettre l'existence ne semblent pas fondés et paraissent contredits par d'autres observations.

Enfin, dans la pathogénie du rein saturnin, il faut tenir compte des modifications du métabolisme de l'acide urique du malade, qui font de lui un uricémique (d'où la conception d'après laquelle le rein saturnin serait assimilable au rein uricémique) ; spécialement il faut rete-

nir l'action directe sur les artères rénales (et en général sur toutes les artères de l'organisme) du plomb, qui est un toxique artériel, d'où un caractère de plus grande gravité du rein saturnin par rapport au rein simplement uricémique.

JEAN LEREBOULLET.

Sarcome primitif de l'appendice.

E. CAPECCHI (*Il Policlinico*, 15 avril 1927) rapporte un cas curieux et rare de sarcome de l'appendice. Il s'agit d'un enfant de huit ans qui présente brusquement un syndrome appendiculaire : douleur à type de colique dans la fosse iliaque gauche, vomissements, douleur localisée à la palpation, contracture localisée. Mais l'absence de phénomènes généraux, et en particulier de fièvre, contrastant avec l'intensité des phénomènes locaux, font élever un doute quant à la nature exacte de l'affection. L'intervention, pratiquée cependant, montre un appendice congestionné, avec un léger enduit fibrineux, et au tiers distal duquel se trouve une tumeur plutôt molle, du volume d'un œuf, qui l'entoure complètement et adhère au mésentère. La tumeur est facilement détachée du péritoine pariétal postérieur et l'appendicectomie est pratiquée avec enfouissement, selon la méthode habituelle. L'examen histologique montre qu'il s'agit d'un sarcome dont les cellules ont un polymorphisme assez accentué, mais sont surtout des cellules rondes. Il s'agirait d'un sarcome primitif de l'appendice à cellules polymorphes. Enfin, il faut signaler le fait qu'un frère était mort huit mois auparavant d'un sarcome diffus du cæcum qui, remarque l'auteur, pourrait bien avoir débuté à l'appendice.

JEAN LEREBOULLET.

Le diverticule de Meckel cause d'hémorragie intestinale.

I. ABT et A. STRAUSS (*Journ. of Amer. med. Assoc.*, 25 sept. 1926) présentent les observations de trois enfants de onze mois et de deux ans, présentant des hémorragies intestinales répétées ayant nécessité une intervention chirurgicale. A l'opération, on trouva le foyer hémorragique au niveau du diverticule de Meckel, dont l'ablation amena une guérison rapide. Les auteurs rappellent à ce propos les observations qui furent faites sur ce point, par Stulz et Wohringer en France (*Paris médic.*, 7 nov. 1925), par Callender en Amérique, par Mzyer et Srbaetz en Allemagne. C'est ce dernier qui expliqua ces hémorragies par la présence dans l'épithélium du diverticule de cellules semblables à celles de l'épithélium gastrique et point de départ probable d'ulcères microscopiques : ulcères latents dont la présence ne se fait connaître que par les complications qu'ils entraînent ; hémorragie toujours grave, avec collapsus et melæna ou perforation. Dans ce dernier cas, les signes cliniques sont très sérieux et le pronostic est mauvais. A côté de l'invagination intestinale, l'hémorragie diverticulaire est la cause la plus fréquente de melæna des nourrissons.

E. TERRIS.

Processus précancéreux rares de la langue.

La première forme de glossite précancéreuse rare que l'auteur ait eu l'occasion d'observer (Dr Noguer MORE, *Anales del Hospital de la Sta Cruz y S. Pablo*, septembre 1927) est la glossite papillaire granuleuse aiguë. Cet état est caractérisé par l'apparition brusque sur la muqueuse linguale de granulations rouges hémisphériques. Ces granulations sont étendues à toute la face dorsale de l'organe et se présentent comme de petites élevures, de contour parfaitement sphérique, de coloration rouge brillante, contrastant avec l'apparence saburrale de la langue. Cette glossite s'accompagne d'une gêne considérable parfois et d'une sensation de raideur particulière de la langue. Cette curieuse affection, dont la durée est éphémère, nous dit l'auteur, est le plus souvent familiale, mais elle évolue en dehors de toute réaction générale. Il est vraisemblable qu'il s'agit d'une réaction microbienne et, dans presque tous les cas, on a pu retrouver des associations fuso-spirillaires... Cette affection, qui est aiguë et qui ne constitue pas par elle-même une affection cancéreuse ou même précancéreuse proprement dite, a cependant été très fréquemment rencontrée dans les antécédents des cancers de la langue, et elle est particulièrement intéressante à distinguer de la forme suivante.

Glossite papillaire chronique. Celle-ci est constituée par de fines granulations de 2 millimètres d'épaisseur environ. Elles ont au toucher une consistance râpeuse particulière et saignent très facilement. Leur nombre est parfois très considérable. L'évolution est assez spéciale : tantôt, surtout sous l'influence de cautérisations, la lésion prend très vite l'allure d'un épithélioma important ; d'autres fois il n'y a aucune confluence entre les différents petits éléments. Dans ces derniers cas la langue paraît littéralement semée de petites tumeurs dont l'indépendance paraît absolue. Il est très important de savoir que les différentes cautérisations qui dans un but thérapeutique sont très souvent appliquées, ont au point de vue ultérieur un résultat désastreux, en ce sens que l'évolution épithéliomateuse n'en est qu'accrue.

Glossite granuleuse framboisée, cette forme est souvent considérée comme un stade plus avancé de la forme précédente et marqué par l'étendue et la confluence tardive des différentes petites lésions.

L'auteur recommande, comme traitement de cette forme, de recourir à de hautes doses de rayons X et de s'abstenir de toute application de caustique dont l'action doit être considérée comme très contre-indiquée.

MÉRIGOT DE TREIGNY.

Hypertension essentielle.

J. PAULLIN (*Journ. of Amer. med. Assoc.*, 18 sept. 1926), après avoir observé 76 cas d'hypertension essentielle, conclut que si le nombre des cas est sensiblement le même chez l'homme et chez la femme, la mortalité est beaucoup plus grande chez l'homme (48,7 p. 100 ; chez la femme, 9,2 p. 100). La plupart des décès furent dus à l'insuffisance cardiaque ; la défaillance myocardique est relativement rare, surtout chez la femme, l'hémorragie cérébrale beaucoup plus fréquente ; dans un cas seulement, l'insuffisance rénale survint dans la phase terminale Chez la femme, l'hypertension essentielle consécutive à la ménopause est généralement des plus bénignes ; il n'en est pas de même pour l'homme, quand l'hypertension survient à la même période de l'existence. D'une façon générale, il faut se garder d'accorder une trop grande valeur pronostique au chiffre de la tension, indépendamment de l'état du cœur et des vaisseaux.

E. TERRIS.

Le Gérant : J.-B. BAILLIÈRE. 5760-28. — CORBEIL. IMPRIMERIE CRÉTÉ.

REVUE GÉNÉRALE

LES HÉMOCULTURES
TECHNIQUES — RÉSULTATS — INTERPRÉTATIONS

PAR

le Dr Chr. ZŒLLER

Professeur agrégé du Val-de-Grâce.

Historique. — L'hémoculture fut d'abord un procédé d'investigation scientifique. Elle est actuellement devenue une technique courante de diagnostic.

Déjà Davaine opérant sur des animaux charbonneux avait réussi à isoler la bactéridie charbonneuse en ensemençant quelques centimètres cubes de sang d'un animal charbonneux sur des milieux appropriés. En 1879, c'est par la culture du sang que Pasteur découvrit le streptocoque chez les femmes atteintes d'infection puerpérale. Ces constatations furent confirmées par celles de Doléris (1886). Tous deux n'ensemençaient que quelques gouttes de sang prélevées au doigt chez des femmes gravement infectées. Le prélèvement par ponction veineuse au pli du coude permit à Czerniewsky de trouver le streptocoque cinq fois sur 27 cas au cours d'atteintes bénignes.

En 1890, von Eiselberg préconisa l'ensemencement du sang pour le diagnostic des infections chirurgicales.

Ce fut par culture du sang que Talamon découvrit le pneumocoque chez deux pneumoniques à quelques heures de la mort. En 1886, Netter et Jaccoud, puis Belfanti (1890), Ettlinger (1893) retrouvèrent ce germe par hémoculture.

Le premier cas de colibacillémie fut signalé par Netter en 1886 au cours d'un ictère grave. Puis vinrent les observations d'Albarran (1889) dans un cas de fièvre urineuse, de Siredey et Bodin (1895) dans un cas de fièvre continue, de Vautrin (1899) chez des femmes atteintes d'infection utérine.

La présence du bacille d'Eberth dans le sang fut tout d'abord considérée comme exceptionnelle ; il fallut les recherches de Schottmüller, de Busquet, de Courmont, de Widal, de Sacquépée, pour que l'hémoculture devienne systématique au cours de l'infection éberthienne.

En 1896, Achard et Bensaude isolèrent un bacille paratyphique à partir des urines et du pus d'arthrite de malades infectés. C'est Gwyn qui le premier découvrit un bacille paratyphique dans le sang (1898). L'année suivante les travaux de Schottmüller basés sur l'hémoculture établirent de façon définitive la présence de ces germes dans le sang et permirent de distinguer l'un de l'autre un bacille paratyphique A et un bacille paratyphique B. Le pneumobacille découvert en 1882 par Friedlander fut isolé du sang par Canon en 1893 ; la septicémie était consécutive à une méningite suppurée.

En 1892 c'est le tétragène que Mya et Trambusky extraient du sang de deux enfants atteints d'anémie intense avec fièvre ; ces observations furent suivies de celles de Sterling (1896) puis de Faisans et Le Damany (1897).

Le gonocoque fut découvert dans le sang pendant la vie par Hewes (1894), par Thayer et Blumer (1895). La présence du méningocoque dans le sang fut constatée plus tardivement. Dans sa thèse en 1904, Lemierre n'en signale que quatre observations dont la première, de Gwyn (1899), concerne un malade atteint de méningite aiguë mortelle. Le bacille pyocyanique fut trouvé par hémoculture pour la première fois en 1899 par Finkelstein.

Les germes anaérobies furent obtenus par culture du sang tout d'abord de loin en loin dans quelques cas : le *Bacillus fragilis* et le *Bacillus radiciformis* (Guillemot), le *Bacillus perfringens* (Gwyn, Rufus Coles), un bacille analogue au bacille perfringens dans le rhumatisme articulaire aigu (Achalme, Thiroloix).

Si l'hémoculture s'est généralisée, si elle donne actuellement des résultats d'une importance diagnostique capitale, cela tient aux progrès suivants qui portent sur le moment du prélèvement, sur le volume du sang prélevé, sur les milieux de culture employés. Dans les premiers temps, les prélèvements de sang étaient pratiqués volontiers sur le cadavre; ils n'avaient plus guère qu'un intérêt rétrospectif ; l'ensemencement du sang pendant la vie a pris au contraire toute la valeur d'une investigation clinique. Le prélèvement se faisait à la pulpe du doigt et ne portait que sur quelques gouttes de sang ; l'emploi de la ponction veineuse a permis d'obtenir une quantité de sang suffisante, de 5 à 10 centimètres cubes ; les résultats positifs sont dès lors devenus plus fréquents. Enfin l'adoption des milieux liquides de préférence aux milieux solides, particulièrement pour le diagnostic des infections typhoïdes, a donné, elle aussi, des résultats plus constants.

Tous les faits antérieurs à l'année 1904 sont groupés dans la thèse classique de Lemierre qui a pour titre *l'Ensemencement du sang pendant la vie.* Pour chacun des germes pathogènes, les traités de médecine actuels envisagent les résultats de l'hémoculture au cours des maladies infectieuses correspondantes. L'ouvrage de MM. Vaucher et Woringer intitulé *Septicémies, septico-pyohémies, bactériémies*, présente une vue d'ensemble sur la question (1924). Enfin les trois rapports présentés au Congrès de médecine de 1927 sur la question des septicémies apportent une documentation riche et récente sur les relations existant entre les signes cliniques et les données du laboratoire. Quant au terme d'hémoculture, universellement employé aujourd'hui, c'est à Sacquépée qu'il est dû.

***

Indications d'une hémoculture. — Il y a lieu d'envisager la nécessité d'une hémoculture chaque fois qu'une poussée thermique se prolonge ou se répète et que les signes cliniques permettent de soupçonner l'évolution d'un état septicémique. La fièvre, continue ou intermittente, constitue l'indication

principale de l'hémoculture. Ceci n'implique pas d'ailleurs que l'hémoculture ne soit jamais positive chez un sujet apyrétique ; mais le fait est plutôt exceptionnel.

On choisira, pour faire l'hémoculture, le moment de la journée où la température atteint habituellement son maximum. Lorsque l'indication est posée, il y a intérêt à ne pas l'ajourner au lendemain, car l'hémoculture, positive le jour même, pourrait être négative vingt-quatre heures après.

Prélèvement du sang. Milieux de culture. — Une règle absolue domine la technique du prélèvement pour hémoculture : la prise de sang doit être *rigoureusement aseptique*. La moindre souillure, provenant des milieux extérieurs ou des téguments du malade, constitue une cause d'erreur qu'il est capital d'éviter.

Le prélèvement se fait au moyen d'une seringue en verre de 10 centimètres cubes ou de 20 centimètres cubes et d'une aiguille. Ces deux objets sont stérilisés, soit ensemble, soit séparément, par passage à l'autoclave (quinze minutes à 115°) ou au four Pasteur (trente minutes à 170°). Ils sont inclus pour la stérilisation et conservés dans des tubes en verre bouchés au coton, qui ne seront ouverts qu'au moment de l'emploi.

Un lien de caoutchouc modérément serré et placé à la partie supérieure du bras fait saillir les veines superficielles.

Le sang est prélevé par ponction d'une veine au pli du coude. La peau de la région est soigneusement stérilisée par un badigeonnage à la teinture d'iode, répété au besoin ; on attendra deux à trois minutes que l'antiseptique ait bien imprégné la peau. L'aiguille est introduite sous la peau très obliquement dans le sens du courant veineux ; lorsqu'elle est dans la veine, on aspire lentement 8 à 10 centimètres cubes de sang. Le lien de caoutchouc est alors supprimé. L'aiguille est retirée ; on projette le sang dans le récipient stérile dont l'orifice est présenté obliquement. Cet orifice est passé à la flamme et refermé au coton.

Chez l'enfant en bas âge, la ponction peut être faite dans le sinus veineux au niveau de l'angle postérieur de la grande fontanelle, ou encore dans la jugulaire.

Le choix du milieu de culture est subordonné aux exigences suivantes : le milieu doit laisser cultiver le germe dont on soupçonne la présence dans le sang ; certains germes fragiles exigent des *milieux spéciaux*.

Dans certains cas le prélèvement doit être recueilli de façon que son *envoi* dans un laboratoire voisin soit aussi *pratique* que possible. Enfin il peut y avoir quelque intérêt à *numérer les germes* dans le sang.

Le milieu usuel est le bouillon peptoné ordinaire ou l'eau peptonée. Ils s'emploient en ballon de 250 centimètres cubes contenant 150 centimètres cubes de liquide. L'hémoculture a d'autant plus de chances d'être positive qu'on ensemence une quantité suffisante de sang dans une plus grande quantité de milieu. Ces milieux conviennent pour les germes du groupe coli-typhique et pour les microbes pyogènes ; c'est dire que leur emploi répond à la grande majorité des cas. Ils permettent même quelquefois la culture de germes plus délicats : méningocoque ou gonocoque, qui poussent à la faveur des protéines du sang introduit dans le milieu. Mais il est préférable d'adapter le milieu de culture aux exigences du germe incriminé.

Les milieux à la bile conviennent aux germes tels que le bacille typhique, les bacilles paratyphiques, le colibacille, le *fæcalis alcaligenes*. Ils ne sont pas à recommander lorsqu'on soupçonne la présence d'un germe autre que les bacilles intestinaux.

Le bouillon-ascite (bouillon 3 p. 100, ascite 1 p. 100) est un milieu favorable à la culture du méningocoque et du gonocoque.

Le milieu de Truche (milieu T) est propice à la pullulation du pneumocoque. Sa formule est la suivante :

Peptone Chapoteaux	4 grammes.
NaCl......................	0gr,50.
Glucose	0gr,20
Eau.......................	100 grammes.

Alcaliniser légèrement.

Le bouillon Martin additionné de glucose dans la proportion de 2 p. 100 est un milieu excellent pour la plupart des germes délicats : pneumocoque, méningocoque, etc.

Pour découvrir le streptocoque, Freund et Berger ont employé la technique suivante : recueillir aseptiquement 5 à 10 centimètres cubes de sang dans un récipient stérile où il coagule ; extraire le caillot et le placer dans un milieu de bouillon-sérum (50 centimètres cubes de sang additionné de 5 centimètres cubes de sérum de cheval), repiquer sur gélose au sang tous les jours pendant huit jours.

La recherche des germes anaérobies comporte l'emploi de milieux spéciaux. Il n'est pas absolument nécessaire de faire le vide dans le tube après l'ensemencement, mais il est indiqué d'utiliser des milieux récemment préparés et soumis avant l'usage à une ébullition de trente minutes. Weinberg et Seguin conseillent le bouillon Martin glucosé. Vaucher et Woringer préconisent l'emploi du lait ou du milieu à la viande (Henry) qui se prépare de la façon suivante : hacher un cœur de bœuf, ajouter au hachis son poids d'eau ; chauffer le mélange à 90° pendant une heure en agitant. Alcaliniser. Répartir et porter à 120° pendant une demi-heure.

L'emploi d'un ballon contenant le milieu de culture est pratique dans un service hospitalier, où le transport au laboratoire peut s'effectuer sans risque de souillure. Mais, dès que le trajet est un peu long du lit du malade au laboratoire, il y a quelque inconvénient à promener un récipient volumineux, rempli de liquide plus qu'à moitié. Aussi peut-on procéder de la façon suivante recommandée par Sacquépée et Perquis : 15 à 20 centimètres cubes de sang

sont recueillis dans un ballon renfermant des perles ou des fragments de verre stérilisés ; on défibrine en agitant pendant quelques minutes. Le sang ainsi défibriné se transporte aisément. Au laboratoire, on répartit, à l'aide d'une pipette à effilure assez large, le sang défibriné en deux ballons de bouillon (150 à 200 centimètres cubes), à raison de 2 à 8 centimètres cubes par ballon. Le ballon renfermant le reste du sang avec le tampon de fibrine est additionné de 20 à 50 centimètres cubes de bouillon. Les trois ballons sont portés à l'étuve.

Il arrive qu'on soit obligé de faire voyager par la poste le prélèvement de sang. Lorsqu'il s'agit d'une infection typhoïde, par exemple, le mieux est de se servir d'un tube assez long contenant 10 centimètres cubes de bile et de l'ensemencer avec 5 à 6 centimètres cubes de sang. Le tube est scellé à la lampe.

On peut aussi recueillir le sang dans une solution de citrate de soude pour le rendre incoagulable : ajouter $0^{cc},1$ de citrate de soude à 20 p. 100 pour 10 centimètres cubes de sang (Lafforgue) ou additionner le sang d'un quart de son volume de citrate de soude à 5 p. 100 (Sacquépée). Le sang citraté recueilli aseptiquement dans une ampoule qu'on scelle ensuite peut être expédié par la poste.

L'obligation de sceller le tube à la lampe représente une difficulté dans certaines circonstances. Aussi Delater et Merle ont-ils préconisé des « milieux voyageurs » pour hémoculture, à base de gélatine. Ces milieux sont gélatinés à 12 p. 100. Voici deux types de formule : n° 1 pour les germes coli-typhiques, n° 2 pour les germes pyogènes.

Bile de bœuf	20 centimètres cubes.
Glucose	$0^{gr},20$
Peptone	$0^{gr},20$
Gélatine	$2^{gr},50$

Eau	200 centimètres cubes.
Glucose	$0^{gr},50$
Peptone	8 grammes.
Sel	1 —
Gélatine	25 —

Pour la recherche des germes fragiles, la formule n° 2 peut être modifiée par substitution à l'eau d'une macération de viande bouillie et hachée, additionnée d'un quart de liquide d'ascite.

Au moment de l'ensemencement, réchauffer jusqu'à liquéfaction à 30°-40°. Ensemencer ; refroidir rapidement dans l'eau fraîche. La gélatine se solidifie et emprisonne le sang prélevé sans laisser transsuder de liquide. A l'étuve à 37°, la gélatine se liquéfie et la culture se développe comme dans les milieux liquides habituels.

Les milieux solides ont été employés pour la culture du sang, en particulier la gélose répartie à raison de 100 centimètres cubes dans une boîte de Roux, enrichie ou non d'un quart d'ascite ou d'une addition de glucose. Le milieu est fondu au bain-marie et refroidi à 45° pour l'ensemencement. L'avantage du milieu solide est de permettre une *numération des germes* du sang et de révéler une souillure accidentelle qui ne donne qu'une ou deux colonies faciles à distinguer des colonies du germe suspect. L'inconvénient des milieux solides est que, même enrichis, ils donnent des résultats moins fidèles que les milieux liquides ; l'hémoculture serait moins souvent positive.

La technique des hémocultures sur milieux solides, primitivement employée par Schottmüller, a été reprise récemment par Boez, qui en souligne les avantages.

Pour les germes anaérobies, cet auteur a préconisé une méthode inspirée de la technique de Marino. Il utilise deux cuvettes de 24 centimètres de diamètre s'emboîtant l'une dans l'autre. L'intervalle qui sépare les deux coupes est de $3^{mm},5$ au centre et s'atténue à la périphérie. Comme milieu de culture, on emploie la gélose à 2 p. 100 glucosée à 1 p. 100 et répartie en ballons à raison de 110 centimètres cubes. Le sang est recueilli dans un milieu citraté (1 centimètre cube d'une solution de citrate de soude à 5 p. 100 pour 10 centimètres cubes de sang), puis on obtient son laquage par mélange avec 20 centimètres cubes d'eau distillée. Ce sang hémolysé est introduit dans le ballon de gélose liquéfiée et, après un soigneux mélange, il est coulé entre les deux cuvettes ; l'interstice libre entre les deux coupes est bouché à la paraffine.

Boez pense que cette technique d'hémoculture anaérobie est susceptible de révéler l'étiologie de certains cas de septicémies.

Examen des résultats d'une hémoculture. — Le prélèvement est mis à l'étuve pendant vingt-quatre heures, puis examiné. Déjà au bout de six à huit heures d'étuve la multiplication des germes peut être assez notable pour qu'un examen soit fructueux. Il est plus courant de n'obtenir un résultat appréciable qu'après vingt-quatre heures.

L'aspect du milieu peut donner des présomptions sur la présence d'un germe. Le bouillon se trouble. L'hémolyse produite par certains germes se traduit par une teinte rouge que le milieu prend sur toute sa hauteur. Un examen doit être pratiqué à l'état frais, entre lame et lamelle ; il peut faire apercevoir des éléments microbiens dont la *forme* est appréciable (bacilles, coccis) et la *mobilité*.

On pratique une coloration simple par la thionine ou le bleu de méthylène, ainsi qu'une coloration différentielle par la méthode de Gram.

Lorsque après vingt-quatre heures l'examen direct du liquide est négatif, il est prudent de ne pas rejeter l'hémoculture avant d'avoir pratiqué un repiquage sur un tube de bouillon ordinaire et sur un tube de gélose ordinaire.

Lorsqu'on soupçonne la présence du *Micrococcus melitensis*, le ballon ensemencé sera maintenu à l'étuve pendant une huitaine de jours au moins.

Les éventualités en présence desquelles on peut se trouver après un examen bactériologique de l'hé-

moculture sont les suivantes. Voyons d'abord le cas des germes aérobies.

Présence de bacilles ne prenant pas le Gram. — Ce sont des bacilles du type des bacilles intestinaux, à bords arrondis, peu mobiles ou très mobiles ; tels sont le typhique, le paratyphique A et le paratyphique B, le colibacille, le *fœcalis alcaligenes*, le bacille pyocyanique, ces deux derniers exceptionnels. Trois milieux différentiels suffisent à distinguer les uns des autres les quatre premiers germes ; ce sont la gélose lactosée tournesolée, la gélose au rouge neutre, la gélose au plomb ; le tableau suivant résume ces caractères différentiels.

	Gélose lactosée tournesolée.	Gélose au rouge neutre.	Gélose au plomb.
Colibacille	Rougit.	Décoloration et fluorescence.	Ne noircit pas.
Bacille d'Eberth	Reste bleue.	Ni décoloration ni fluorescence.	Noircit.
Bacille paratyphique A	Reste bleue.	Décoloration et fluorescence.	Ne noircit pas.
Bacille paratyphique B	Reste bleue.	Décoloration et fluorescence.	Noircit.

Les réactions d'agglutination complètent l'identification du germe isolé. Lorsqu'un bacille présentant les réactions ci-dessus indiquées du bacille typhique n'est pas agglutiné par les sérums expérimentaux, il faut songer au *fœcalis alcaligenes*. Ce germe donne sur petit-lait tournesolé une réaction alcaline très accusée (teinte bleue). Le bacille pyocyanique se reconnaît à la pigmentation bleue qu'il confère aux milieux, bouillon ou gélose, sur lesquels il est cultivé.

En présence d'un bacille Gram-négatif *immobile*, il faut envisager l'hypothèse du pneumobacille, du bacille pesteux, d'une pasteurella.

Présence de cocci prenant le Gram. — Une distinction est à faire selon qu'il s'agit de cocci en diplocoques, en chaînettes, ou de cocci en amas. Dans le premier groupe entrent le streptocoque, le pneumocoque, l'entérocoque ; dans le second, le staphylocoque et le tétragène. L'entérocoque, qui se présente parfois à la culture sous forme de petits amas de cocci peu nombreux, est au point de vue morphologique le trait d'union entre les deux groupes. Dans les cas douteux, l'aspect des colonies après repiquage sur gélose inclinée confirme les probabilités que l'examen direct faisait prévoir : petites colonies fines, translucides dans le premier groupe, colonies volumineuses, opaques dans le second groupe.

Dans le premier groupe l'aspect morphologique est parfois typique et suffit à lui seul à orienter le diagnostic ; longues chaînettes (streptocoque), diplocoque encapsulé (pneumocoque), germe polymorphe (entérocoque). La culture sur milieux différentiels fait apparaître les caractères suivants :

Les streptocoques sont distingués en hémolytique et non hémolytique ou *viridans*.

Les pneumocoques sont rangés par l'agglutination parmi les types I, II, ou III.

Dans le second groupe (groupe staphylocoque-tétragène), la culture sur gélose du germe isolé distingue par leur pouvoir chromogène les staphylocoques blanc, doré et citrin. L'abondance des tétrades est en faveur du tétragène, germe moins fréquent que le staphylocoque ; il ne liquéfie pas la gélatine.

Signalons enfin qu'il existe des streptocoques et des staphylocoques anaérobies.

Présence de cocci ne prenant pas le Gram. — Deux groupes très différents : celui du méningocoque-gonocoque, qui sont des diplocoques en grains de café ; celui du melitensis, cocci très petits poussant tardivement.

Dans le premier groupe, les fermentations sucrées permettent de différencier les germes en cause ; trois sucres suffisent : glucose, lévulose, maltose, qui s'utilisent en gélose-ascite ou en gélose à l'œuf tournesolées,

Le germe suspect est donc ensemencé sur trois tubes ou boîtes de Pétri correspondant à ces trois milieux. Le méningocoque laisse intact le lévulose; il fermente glucose et maltose. Le gonocoque ne fermente que le glucose.

Les types de méningocoques A, B, C et D sont distingués les uns des autres par l'agglutination au moyen des sérums expérimentaux.

S'il s'agit d'un *Micrococcus melitensis*, son authenticité pourra être confirmée par la recherche de son agglutinabilité.

Les hémocultures *en milieux anaérobies* doivent être examinées toutes les vingt-quatre heures, pendant deux ou trois jours ; on pratique des examens entre lame et lamelle et des frottis qu'on colore par la méthode de Gram. Les bacilles anaérobies les plus fréquents prennent le Gram. Ils se distinguent les uns des autres par leur mobilité, la position terminale ou subterminale de leurs spores, la résistance au chauffage de ces spores, et enfin l'aspect de leur culture sur divers milieux.

	Streptocoque.	Pneumocoque.	Entérocoque.
Eau peptonée	Ne pousse pas.	Ne pousse pas.	Pousse.
Milieux à la bile	N'est pas dissous, mais ne cultive pas.	Est dissous.	N'est pas dissous ; cultive.
Milieux au sang	Hémolytique ou non hémolytique (*Viridans*).	Rarement hémolytique.	Non hémolytique.

Nous renvoyons pour leur identification aux traités spéciaux. Rappelons seulement l'aspect du bacille *perfringens :* gros bacille, immobile, à bouts carrés, Gram-positif, à spores rares, peu résistant à la chaleur ; les colonies en gélose sont de forme lenticulaire.

Nous avons déjà signalé qu'il existe des streptocoques et des staphylocoques anaérobies.

Lorsque l'hémoculture fait apparaître deux germes différents au point de vue morphologique, lorsque les signes cliniques font penser à l'éventualité d'une infection mixte, il est indispensable de procéder à un isolement, avant de faire une identification. Pour les germes aérobies, cet isolement se fait sur tubes de gélose inclinée (gélose ascite ou gélose T, le cas échéant) ; pour les germes anérobies, il se fait en plusieurs tubes de Veillon. L'identification se fait alors à partir de colonies isolées. L'hypothèse d'une infection mixte doit se présenter à l'esprit lorsqu'on se trouve en présence d'un germe en apparence unique, mais dont les caractères biologiques sont atypiques. Avant de le considérer comme un type aberrant d'une espèce commune, il faut avoir soin de s'assurer qu'il ne s'agit pas d'un mélange de deux germes morphologiquement voisins.

Interprétation des résultats de l'hémoculture. — La découverte d'un germe dans le sang d'un sujet ne prend toute sa valeur que rapprochée des signes cliniques qui l'accompagnent.

Ecartons d'abord l'hypothèse d'une *souillure accidentelle.* Le *Bacillus subtilis,* saprophyte de l'air, forme à la surface du liquide un voile plissé qu'il suffit d'avoir vu une fois pour le reconnaître ; c'est un bacille prenant le Gram et donnant des spores. Un germe saprophyte de la peau peut être une cause de souillure si la désinfection des téguments a été insuffisante ; l'erreur est d'autant plus facile que ces germes peuvent aussi être à l'origine d'une septicémie authentique ; il s'agit surtout du staphylocoque, plus rarement du tétragène, de l'entérocoque.

Le staphylocoque saprophyte est le plus souvent un staphylocoque blanc ; les staphylocoques dorés et citrins sont plus volontiers pathogènes. Les recherches complémentaires qui doivent être entreprises et dont les résultats peuvent être interprétés en faveur du rôle pathogène du germe suspect isolé sont les suivantes : rechercher le même germe dans une deuxième et même une troisième hémoculture pratiquée avec une asepsie rigoureuse. Utiliser les milieux solides sur lesquels un germe de souillure ne donne que de très rares colonies isolées. Retrouver le même germe en culture pure ou prédominante au niveau des foyers métastatiques qui peuvent évoluer simultanément.

Rechercher si le germe isolé est agglutiné par le sérum du malade. L'agglutination n'a que peu de valeur à l'égard du staphylocoque ou de l'entérocoque qui sont agglutinés par le sérum de certains sujets normaux; elle ne saurait être prise en considération que si le taux du pouvoir agglutinant est élevé (à 1 p. 500 par exemple) et s'il s'accroît au cours de la maladie. En revanche, quand il s'agit du tétragène, une agglutinabilité par une dilution de sérum à 1 p. 100 ou à 1 p. 200 est un élément important en faveur de sa valeur pathogène.

Le germe isolé du sang peut n'être qu'un *germe de sortie.* Il ne suffit pas en effet qu'un germe provienne du sang d'un malade pour qu'on soit autorisé à le considérer comme l'agent pathogène de la maladie. L'exemple du hog-choléra est classique en pathologie vétérinaire. Cette maladie est due à un virus filtrant, mais son évolution s'accompagne de la présence dans le sang d'un germe analogue au bacille paratyphique B, qui fut tout d'abord considéré comme l'agent de la maladie. Chez l'homme, la présence du bacille paratyphique B dans le sang a été signalée au cours d'infections diverses qui n'ont rien de commun avec la fièvre paratyphoïde B : le typhus exanthématique, le paludisme, etc.

La découverte dans le sang d'un germe tel que l'entérocoque, chez un malade atteint d'une infection typhoïde, doit être une invitation à rechercher avec attention le bacille typhique, le premier germe pouvant être le germe d'accompagnement du second.

Cette hypothèse est à envisager dans certains cas particuliers, lorsqu'il paraît y avoir un désaccord entre les données de la clinique et les résultats de l'hémoculture ; dans la majorité des cas elle n'a pas à être soulevée.

Enfin, et c'est là l'éventualité la plus fréquente, le germe isolé du sang est bien l'*agent pathogène.* La présence dans le sang d'un agent microbien est un symptôme de bactériémie ou de septicémie ; les deux termes ne sont pas synonymes. La bactériémie représente le passage furtif d'un germe dans le sang où l'hémoculture le découvre presque accidentellement. L'état septicémique comporte une contamination persistante du milieu sanguin qui s'accompagne de signes cliniques d'intoxication et d'infection générales ; des hémocultures *répétées* peuvent alors se montrer positives.

Tous les intermédiaires peuvent se concevoir entre ces deux cas extrêmes. *Septicémie* et *bactériémie* sont deux formes de *microbie*, d'après l'expression de Bezançon et Philibert; ce dernier terme très général ne préjuge en rien de la nature ni de l'intensité des signes cliniques associés.

Le germe étant identifié, nous allons le placer en regard des symptômes cliniques qu'il détermine ; ce sera une façon de situer l'hémoculture positive et de montrer son importance relative.

Il y a des germes pour lesquels les hémocultures positives ne se comptent plus; tels sont les germes des infections typhoïdes, le streptocoque, le staphylocoque, le pneumocoque. D'autres germes ont été décelés plus rarement : le méningocoque, le gonocoque, le pneumobacille,, l'entérocoque, le tétragène.

Pour d'autres enfin, les hémocultures positives

sont tout à fait exceptionnelles ; germes anérobies, bacille pyocyanique, proteus, pasteurella. Nous allons les étudier successivement.

Un certain nombre de germes déterminent des signes cliniques sensiblement identiques ; ce sont le bacille typhique, les bacilles paratyphiques A et B et beaucoup plus rarement le bacille de Gaertner, le *Bacillus fœcalis alcaligenes*. Ces germes sont à l'origine de l'*infection typhoïde* caractérisée par un ensemble de signes à la fois intestinaux et généraux : fièvre continue, prostration, dissociation du pouls et de la température, spléuomégalie, taches rosées, diarrhée ou quelquefois constipation. On a cherché à différencier la fièvre typhoïde à bacille d'Eberth des fièvres paratyphoïdes d'après l'examen clinique. En réalité, la clinique ne donne dans ce sens que des probabilités; l'hémoculture apporte une certitude.

Le bacille typhique peut être découvert dans le sang à propos d'une septicémie grave sans signes intestinaux ; ce sont les symptômes d'une « infection générale sans localisation ni spécificité » : température autour de 40°, tachycardie, délire, langue rôtie. Ces symptômes apparaissent chez des femmes récemment accouchées ou chez des sujets porteurs d'une large plaie infectée. Ils évoluent le plus souvent et avec rapidité vers la mort.

Inversement, le bacille typhique et les bacilles paratyphiques peuvent être à l'origine de septicémies bénignes et curables se traduisant au point de vue clinique sous forme d'embarras gastrique fébrile, de rhumatisme articulaire aigu (arthro-typhus), d'érythème polymorphe.

D'autres fois enfin, c'est une localisation particulière qui occupe le premier plan du tableau clinique : un état méningé, une angio-cholécystite, un ictère, des manifestations pulmonaires ou pleurales.

Découvrir un bacille intestinal par hémoculture au cours d'une infection typhoïde cliniquement typique est une banalité ; l'hémoculture a cependant l'avantage de préciser la nature exacte du germe en cause ; elle permet d'autre part d'écarter en toute sécurité certains diagnostics possibles, tels que la forme typhoïde de l'infection tuberculeuse. Les autres aspects cliniques : septicémie pure, bénigne ou grave, localisations atypiques de l'infection sont au contraire exceptionnels et la découverte du bacille d'Eberth ou d'un germe voisin est alors une véritable révélation.

Au point de vue pronostic, on peut dire que dans l'ensemble les infections paratyphoïdes sont, d'une bénignité plus grande que les infections à bacilles d'Eberth.

Le **colibacille** apparaît dans le sang dans des circonstances cliniques variées. Un premier point à mettre en valeur est que la présence du colibacille dans le sang est fréquente à la période agonique et plus fréquente encore après la mort; aussi une hémoculture faite sur le cadavre n'a-t-elle que peu de valeur.

La présence du colibacille dans le sang peut se constater chez des sujets porteurs d'une infection locale, que celle-ci précède la septicémie ou qu'elle lui succède dans le tableau clinique, ou encore que chez un sujet localement infecté la septicémie soit l'occasion d'une localisation nouvelle, d'une métastase. Le point de départ de la colibacillémie est intestinal (entérite, appendicite) ou biliaire (cholécystite) ou urinaire (cystite, prostatite, pyélonéphrite) ou puerpéral (après un avortement ou un accouchement). Les métastases se produisent vers l'appareil urinaire sous forme de pyélonéphrite ; vers le foie, elles se révèlent alors par un ictère ; elles peuvent infecter l'appareil pleuro-pulmonaire (broncho-pneumonie, pleurésie purulente), les méninges (méningite suppurée), s'attaquer à l'endocarde. La fréquence des métastases au cours des colibacillémies serait, d'après Lenhartz et Otten, de 22 p. 100. La colibacillémie ne confère à l'aspect clinique aucun caractère spécifique. Il existe une septicémie colibacillaire *pure* qui évolue comme une fièvre typhoïde ; s'il survient des localisations, elles sont tardives ; le diagnostic ne peut être fait que par l'hémoculture. C'est là une forme clinique exceptionnelle.

Le colibacille a été souvent signalé comme germe associé ; on l'a trouvé à côté du typhique et des paratyphiques, de l'entérocoque, du staphylocoque, du streptocoque, du perfringens. Aussi la découverte d'un colibacille dans une hémoculture peut-elle être considérée comme une invitation à rechercher si à côté de lui un autre germe n'est pas passé inaperçu.

La mortalité dans les colibacillémies serait de 40 p. 100 (Jacob) ou de 35 p. 100 (Widal et Lemierre). Le pronostic dépendrait en partie, d'après Vaucher et Woringer, du point de départ de l'infection colibacillaire; il serait moins sévère au cours des infections urinaires ou intestinales (sauf l'appendicite). L'association du colibacille et du bacille typhique dans les fièvres typhoïdes d'origine ostréaire comporterait un pronostic particulièrement sérieux.

Le **Micrococcus melitensis** peut être retrouvé dans le sang des sujets atteints de fièvre de Malte, dans 65,4 p. 100 d'après Eyre. Il y existe dès le deuxième jour et persiste pendant les phases fébriles ; il a même été retrouvé au cours de la convalescence. Pour que l'hémoculture ait quelques chances d'être positive, il importe qu'au moment du prélèvement la température soit suffisamment élevée (39° ou davantage). Il est indispensable de prolonger le séjour du ballon à l'étuve, pendant huit jours au moins. La notion de contagion, les ondulations du tracé thermique, les sueurs, les arthralgies, l'anémie, permettent dans les cas typiques un diagnostic que confirme la culture du sang.

Dans les formes atypiques où prédominent tel symptôme ou complication, l'hémoculture est particulièrement précieuse. Si elle demeure négative, il ne faut pas négliger de s'adresser à l'intradermo-réaction de Burnet.

Le **streptocoque** est un des germes que l'hémoculture révèle le plus souvent. L'origine d'une streptococcie peut être une infection génitale, une plaie infectée des téguments, une maladie infectieuse telle que la grippe, la rougeole, la diphtérie, la variole, l'érysipèle ; il arrive que la porte d'entrée de la septicémie soit inconnue. La présence du streptocoque dans le sang coïncide avec l'un ou l'autre de ces deux syndromes :

La *forme aiguë* : caractérisée par une température élevée, en plateau ou à grandes oscillations, de la tachycardie, des frissons, de l'hépato-splénomégalie, de l'albuminurie, du délire. Des métastases diversifient le tableau clinique ; elles atteignent l'endocarde, la peau (éruption de types divers, œdème), les veines, les articulations, etc. Leur fréquence serait de 35 p. 100 (Schatz). Ces signes cliniques n'ont rien de spécifique ; l'hémoculture peut seule les attribuer en toute certitude au streptocoque. Le germe isolé est alors le plus souvent le streptocoque *hémolytique*.

La *forme chronique* ou endocardite chronique à marche lente apparaît chez des sujets porteurs d'une endocardite ancienne. La maladie revêt un aspect clinique qui a permis de l'individualiser: début insidieux, anémie, arthralgies, nodosités cutanées d'Osler, splénomégalie, état subfébrile, évolution fatale. C'est le streptocoque *viridans* qu'isole l'hémoculture ; il confirme l'existence de la streptococcie que l'ensemble des symptômes avait souvent déjà permis de reconnaître.

A côté de ces formes cliniques principales, prennent place les streptococcies moins sévères dans leur aspect et dans leur évolution, formes subaiguës curables ou même formes bénignes ; dans ce dernier cas, la présence du streptocoque dans le sang est éphémère et sa découverte est parfois une surprise; il s'agit de bactériémie plutôt que de septicémie.

La présence du streptocoque dans le sang est un symptôme sérieux ; le pronostic n'est cependant pas toujours fatal. La mortalité dans les streptococcémies serait, d'après Jacob, de 83 p. 100. Si l'on met à part la maladie de Jaccoud-Osler, le streptocoque non hémolytique est en général moins nocif que le streptocoque hémolytique; cette proposition, exacte dans l'ensemble, n'a rien d'absolu. Le nombre de germes, apprécié sur milieux solides, la précocité de leur développement, la persistance du streptocoque dans deux, trois hémocultures successives faites à vingt-quatre, quarante-huit heures d'intervalle, peuvent éventuellement devenir des éléments de pronostic.

Nous avons dit plus haut avec quelles réserves doit être acceptée la découverte dans une hémocul-d'un **staphylocoque**. Toutes précautions étant prises à cet égard, il arrive qu'on soit amené à porter le diagnostic de staphylococcie ou de staphylococcémie. L'origine en est une lésion infectée de la peau (furoncles, anthrax), une lésion osseuse ou des voies digestives ; la porte d'entrée peut passer inaperçue. Le terrain diabétique est favorable à la pullulation du staphylocoque. La présence du staphylocoque dans le sang s'accompagne le plus souvent de phénomènes généraux intenses et graves, analogues à ceux que nous avons énumérés plus haut pour la streptococcie aiguë.

Ces symptômes généraux peuvent être les seuls qui précèdent une mort rapide; d'autres fois (22 p. 100 des cas), d'après Lenhartz et Otten, on voit apparaître des localisations où l'examen bactériologique retrouve le streptocoque (forme pyohémique) : abcès, pseudo-érysipèle, endocardite aiguë, méningite, etc. La staphylococcie peut évoluer sous une forme moins rapide et prendre une allure chronique par poussées successives ; une forme intermittente, analogue au paludisme, une forme pseudo-rhumatismale ont été décrites. Très exceptionnellement le staphylocoque a été trouvé dans le sang à l'occasion d'un état infectieux éphémère et bénin.

Staphylocoque et streptocoque peuvent se trouver associés dans une même hémoculture; de même staphylocoque et colibacille ou staphylocoque et bacille d'Eberth.

L'infection n'ayant en général pas de symptômes spécifiques, l'examen clinique n'apporte que des présomptions; l'hémoculture permet d'affirmer le diagnostic.

Le pronostic des staphylococcémies est très sombre. Elles sont mortelles dans 88 p. 100 des cas ; les formes aiguës sont plus graves que les formes chroniques. Il ne semble pas que la détermination du type, blanc, doré, citrin, du staphylocoque isolé puisse donner une indication pronostique.

Le **pneumocoque** peut être découvert dans le sang. Nous ne ferons que rappeler au passage la discussion qui fut poursuivie entre les partisans de l'origine aérienne et ceux de l'origine sanguine de la pneumonie. Au point de vue pratique, retenons la fréquence des hémocultures positives au cours d'une pneumonie. Sans doute il s'agit souvent d'une bactériémie transitoire; d'autres fois il y a véritablement septicémie. Celle-ci se démontre non seulement par la présence du pneumocoque dans le sang, mais encore par la constatation de métastases (endocardite, péricardite, arthrites, méningite, néphrite).

La septicémie pneumococcique peut être pure ; elle précède une localisation pulmonaire ou même elle évolue en dehors de toute atteinte pulmonaire ; la septicémie peut alors revêtir l'aspect d'une infection typhoïde dont seule l'hémoculture révèle l'étiologie.

Signalons la possibilité d'un syndrome abdominal simulant la crise d'appendicite aiguë perforée ; ces faits ont été observés au cours des épidémies de grippe. Une hémoculture donne du pneumocoque ; chez ces sujets, l'intervention opératoire est naturellement contre-indiquée, elle est néfaste.

Il existe quelques observations de septicémies pneumococciques à localisation strictement extra-

pulmonaire, en particulier des localisations méningées.

Certaines races sont très sensibles au pneumocoque (Sénégalais, Annamites). Chez ces sujets, les formes septicémiques graves sont fréquentes, sous la forme typhoïde (De Jong et Mague), soit sous la forme métastatique (Carnot et De Kerdal) avec localisations pulmonaires et extrapulmonaires (pleurales, péricardiques, méningées, péritonéales).

Dans nos pays, la mortalité au cours des pneumococcémies serait de 51 p. 100 (Jacob). Au cours d'une pneumonie la découverte du pneumocoque dans le sang a une signification d'autant plus fâcheuse qu'elle est plus tardive. Le pronostic est aussi d'autant plus sérieux que le nombre des germes est plus élevé. Avery, Chickening, Cole et Dochez, étudiant des malades infectés par le pneumocoque du type II, ont numéré les germes par centimètre cube de sang.

Sur 14 cas pour lesquels le nombre des colonies varie de 1 à 15 par centimètre cube, 6 décès.

Sur 16 cas pour lesquels le nombre des colonies est de plus de 75 par centimètre cube, 16 décès.

Jochman a constaté que tous les malades chez qui le nombre des colonies dépassait 30 par centimètre cube ont succombé.

Le **méningocoque** n'existe pas seulement au niveau du rhino-pharynx et des méninges, il passe dans le sang où il peut être décelé par l'hémoculture. La septicémie méningococcique peut précéder, accompagner ou suivre une méningite cérébro-spinale, elle peut aussi exister en dehors de toute manifestation méningée. Dans ce dernier cas, la découverte du méningocoque dans le sang a d'autant plus de valeur que les signes cliniques qui permettent de soupçonner la méningococcémie ne permettent cependant pas de l'affirmer.

De Lavergne ramène à trois les aspects cliniques qui doivent faire songer à la méningococcémie :

Le type *purpurique suraigu*, rapidement mortel, ou le purpura aigu avec arthrites plus ou moins accentuées ;

Le type *pseudo-palustre*, accompagné lui aussi de réactions articulaires et cutanées (érythème noueux) ; certaines formes prolongées atteignent une durée de trois mois ;

Le type *typhoïde*, plus rare, où l'examen clinique porte avec hésitation le diagnostic de fièvre typhoïde jusqu'au moment où une hémoculture positive ou encore l'apparition de signes méningés permettent d'affirmer la méningococcémie.

De ces trois formes, c'est la seconde qui comporte le pronostic le plus favorable.

Le **gonocoque**, voisin du méningocoque au point de vue bactériologique, peut se trouver à l'origine de septicémies dont les symptômes rappellent la méningococcémie. Le point de départ est dans la très grande majorité des cas une lésion génitale récente en activité, plus rarement une lésion ancienne, et cela déjà doit orienter le diagnostic. On retrouve ici une forme pseudo-palustre plus ou moins prolongée, une forme typhoïde, une forme purpurique. Des complications sont plus fréquentes qu'au cours de la méningococcémie : arthrite, endocardite, phlébite, ictère, localisations pleuro-pulmonaires. Le pronostic serait aussi plus grave que celui de la méningococcémie. Il est fatal dans 30 à 40 p. 100 des cas.

Le **pneumobacille** est à l'origine de septicémies pures ou de septicémies avec localisations unique ou multiples; d'après Colombe, la fréquence de ces formes serait la suivante :

Septicémies pures	26,3 p. 100
Septico-pyohémies à localisations multiples	10,5 —
Septicémies à localisations prédominantes	57,9 —

Les infections à pneumobacilles surviennent particulièrement chez des sujets jeunes : nourrissons, enfants, adolescents.

D'après Arloing, Dufourt et Langeron, ce germe a une tendance hémorragipare, d'où la fréquence des purpuras, épistaxis, otorrhée, hématémèses, etc., au cours des septicémies à pneumobacilles. Il frappe volontiers l'appareil respiratoire en donnant une expectoration visqueuse, abondante, striée de sang. Ces signes cliniques ne sont cependant pas constants et c'est souvent l'hémoculture qui révèle le pneumo-bacille.

Dans les formes septicémiques graves, l'évolution est souvent rapide et fatale, particulièrement chez les nourrissons; lorsqu'elle est moins rapide, la température rappelle celle d'une infection typhoïde, d'une infection pyohémique ou encore d'une pneumonie.

Les localisations se font non seulement au niveau de l'appareil pleuro-pulmonaire, mais encore au niveau des méninges, de l'appareil hépato-biliaire, de l'endocarde, des voies urinaires.

Bien qu'il ait été décrit des cas de guérison, les infections à pneumobacilles doivent être considérées comme graves.

La découverte d'un **entérocoque** dans une hémoculture doit soulever l'objection d'une souillure accidentelle. Il existe cependant des cas authentiques d'entérococcémie. Il est d'autant plus intéressant de déceler en pareils cas l'entérocoque dans une hémoculture qu'il est à peu près impossible, par le seul examen clinique, de soupçonner l'agent pathogène. Telles sont, par exemple, les formes *typhoïdes*, au cours desquelles les symptômes sont ceux d'une infection typhoïde (y compris les taches rosées) ; le seul signe différentiel serait l'absence de dissociation du pouls et de la température ; les formes *pseudo-rhumatismales*, au cours desquelles les localisations articulaires vont de l'arthralgie à l'arthrite suppurée; les formes d'*érythème noueux*. Plus rarement la fièvre est intermittente, ou bien elle s'accompagne d'ictère. Il existe quelques observations d'endocardite subaiguë, rappelant l'endocardite streptococcique.

L'entérocoque a été trouvé associé au bacille typhique ou aux bacilles paratyphiques, sans que

cette association ait paru conférer à la maladie une gravité plus grande.

Les formes typhoïdes de l'entérococcémie pure ont en général une évolution favorable. L'entérocoque isolé du sang a pu dans certains cas servir à la préparation d'un auto-vaccin dont l'emploi paraît avoir contribué à la guérison.

Le **tétragène** trouvé dans une hémoculture ne doit être considéré comme l'agent pathogène qu'à la condition qu'il soit agglutiné par le sérum du malade. Le point de départ d'une septicémie à tétragène est le plus souvent dans la bouche : angine, lésion dentaire, stomatite. Elle revêt soit le type typhoïde, soit le type pyohémique. Dans le premier cas, on songe souvent au bacille typhique; dans le second, au streptocoque ou au staphylocoque. Les localisations sont volontiers pleuro-pulmonaires ou ostéo-articulaires, plus rarement méningées; à leur niveau, l'examen bactériologique révèle le tétragène. L'hémoculture a un intérêt qui n'est pas seulement diagnostique, mais aussi pronostique : les tétragénies sont beaucoup moins graves que les streptococcies ou les staphylococcies.

Les **germes anaérobies** sont découverts dans le sang à la faveur d'une culture en anaérobiose. Ce sont les agents des infections gangreneuses et putrides. Le plus souvent une infection gangreneuse locale occupe le premier plan du tableau clinique ; la septicémie peut se traduire par l'apparition d'une métastase. La présence d'un bacille dans le sang n'a qu'une importance secondaire. C'est ainsi que chez des blessés les germes de la gangrène gazeuze ont été retrouvés par hémoculture : *Bacillus perfringens*, vibrion septique, *œdematiens*, *Bacillus fallax*, *sporogenes*, *histolyticus*. Le point de départ d'une septicémie peut être l'appareil génital (infection puerpérale), le tube digestif (occlusion intestinale), des lésions bucco-dentaires, otitiques. Les germes les plus divers ont été isolés : *Bacillus nebulosus*, *Bacillus hæmophilus*, *Bacillus fragilis*, bacille fusiforme, des staphylocoques ou des streptocoques anérobies, etc. Seule, la présence du bacille perfringens peut être soupçonnée d'après l'examen clinique : il provoque en effet le syndrome de l'ictère grave hémolytique avec laquage du sang *in vivo*. Exceptionnellement chez une accouchée ou un blessé la présence du bacille perfringens dans le sang peut être transitoire, et passerait inaperçue sans l'hémoculture; ces cas rares sont bénins.

Rappelons enfin que le bacille perfringens a été découvert dans le sang au cours du rhumatisme articulaire aigu (Achalme et Thiroloix).

La présence du **bacille pyocyanique** dans une affection pourrait être soupçonnée en raison des signes cliniques ; ce sont des infections graves de type typhoïde à tendance hémorragique, s'accompagnant de lésions cutanées (ecthyma gangreneux); l'hémoculture met en évidence le bacille pyocyanique.

On a retrouvé également ce germe associé au streptocoque ou au staphylocoque.

Il est agglutiné par le sérum du malade au taux de 100 à 200, et jusqu'au taux de 1 p. 40 000 dans un cas de Klieneberger.

Dans de très rares exceptions, le **bacille proteus** a été découvert dans le sang ; il n'est pas possible d'affirmer qu'il ait joué vraiment le rôle d'un agent pathogène.

Les septicémies à **bacille de Pfeiffer** sont exceptionnelles, même au cours de la grippe.

Le nombre d'hémocultures mettant en évidence une **pasteurella** chez l'homme atteint à peine une demi-douzaine.

Intérêt diagnostique, pronostique, thérapeutique d'une hémoculture. En résumé, un même germe produit chez des malades différents des manifestations cliniques variées ; l'hémoculture les rattache à leur cause. Inversement, le même syndrome clinique peut être provoqué par des agents pathogènes différents ; l'hémoculture autorise un diagnostic étiologique précis. Le **syndrome typhoïde** est réalisé le plus souvent par des germes intestinaux, mais il peut l'être aussi par un pneumocoque, par un méningocoque, par un gonocoque.

Des accès de **fièvre intermittents** peuvent être la traduction clinique d'une colibacillémie, d'une gonococcémie, d'une méningococcémie.

La **fièvre ondulante** est la forme classique de la mélitococcémie, mais une endocardite streptococcique à marche lente, une bacillose peuvent revêtir ce même aspect clinique.

Nous avons vu dans l'énumération des signes cliniques correspondant à chaque agent pathogène combien variée pouvait être l'étiologie des **localisations articulaires et des symptômes cutanés** ; pour ne citer que l'érythème noueux, on retrouve dans son étiologie le méningocoque, le bacille paratyphique, le bacille typhique, le bacille tuberculeux, etc.

Dans tous ces cas difficiles la constatation d'une hémoculture *positive* est un élément précieux de diagnostic différentiel.

Une hémoculture *négative*, lorsqu'elle est unique, ne suffit pas à écarter l'hypothèse d'une septicémie spécifique. On ne renoncera pas au diagnostic de fièvre typhoïde parce qu'une hémoculture a été négative. Lorsqu'on pratique le prélèvement trop tardivement au cours de la maladie, il arrive que le bacille d'Eberth ait disparu de la circulation sanguine. Comme un résultat positif, un résultat négatif doit être rapproché des signes cliniques et interprété en fonction des symptômes observés. Il y a souvent avantage à répéter une hémoculture lorsqu'elle a été une première fois négative. Deux ou trois examens négatifs peuvent prendre dans certains cas une valeur particulière ; c'est ainsi que l'hémoculture reste négative dans la tuberculose à forme ondulante, alors qu'elle est souvent positive au cours d'une fièvre de Malte.

Lorsque chez un malade on hésite entre le diagnostic de rhumatisme articulaire aigu à forme grave et celui d'endocardite maligne, ne pas trouver le strep-

locoque à la culture est en faveur de la première hypothèse. Enfin on n'oubliera pas que certains germes sont plus fragiles que d'autres. Une hémoculture peut être négative lorsqu'on n'utilise pas le milieu de culture approprié ; elle devient positive lorsqu'on substitue le bouillon-ascite au bouillon ordinaire, ou un milieu anaérobie au milieu aérobie.

Les résultats fournis par l'hémoculture contribuent éventuellement au pronostic. Nous avons mentionné au cours de notre exposé la gravité relative des septicémies à streptocoques, à staphylocoques, à colibacilles, à pneumocoques d'après Jacob. Nous la résumons dans le tableau suivant :

88 p. 100 de mortalité dans les staphylococcémies ;

23 p. 100 de mortalité dans les streptococcémies;

51 p. 100 de mortalité dans les pneumococcémies ;

40 p. 100 dans les colibacillémies.

Lorsque le germe persiste dans le sang, décelé par plusieurs hémocultures successives, le pronostic est plus sérieux que dans les cas où une hémoculture négative succède rapidement à une hémoculture positive. Il est aussi plus grave lorsque les germes se multiplient dans le sang ; c'est là une éventualité exceptionnelle, le sang est plutôt un milieu de passage pour les germes qu'un milieu de culture. Il a été montré pour le pneumocoque que le pronostic d'une pneumococcémie est fonction du nombre des germes présents dans le sang.

Le traitement d'une maladie infectieuse peut tirer parti de la connaissance exacte de l'agent pathogène en cause. La mise en œuvre d'une sérothérapie ou d'une vaccinothérapie spécifique suppose que l'agent pathogène est connu.

Si par mesure de précaution et sur la foi des seuls signes cliniques une sérothérapie a été entreprise d'urgence, les résultats de l'hémoculture engagent ensuite à la poursuivre ou à la suspendre.

C'est à la condition qu'on ait isolé préalablement le bacille typhique qu'on est autorisé à entreprendre une sérothérapie antityphique ou une vaccinothérapie antityphique.

La présence persistante du colibacille dans le sang doit faire envisager l'emploi d'un vaccin spécifique.

A l'égard du streptocoque, les méthodes biologiques (sérum ou vaccin) n'ont pas fait la preuve de leur efficacité; celle-ci serait en tout cas très infidèle.

La staphylococcie, à l'égard de laquelle la sérothérapie est sans effet, paraît avoir cédé dans certains cas à l'emploi d'un vaccin. La sérothérapie antipneumococcique peut être entreprise dans le cas de pneumococcémie ; la médication par les sels de quinine et en particulier par l'optochine donnerait, d'après Vaucher et Woringer, de meilleurs résultats.

La méningococcémie, démontrée par l'hémoculture, relève d'une thérapeutique spécifique. Dans ce cas, la sérothérapie intrarachidienne se montre efficace même lorsque, les phénomènes de méningite étant réduits au minimum ou même absents, il semble s'agir de septicémie pure. Les injections intraveineuses sont efficaces, mais leur emploi doit être prudent en raison du choc possible.

La vaccinothérapie antiméningococcique compte des succès.

La gonococcémie est justiciable de la sérothérapie intraveineuse et de la vaccinothérapie spécifique.

Enfin l'hémoculture ne se limite pas à fournir des indications de traitement ; il arrive qu'elle mette à notre disposition l'élément même de ce traitement. Le germe isolé peut en effet servir à la préparation d'un auto-vaccin. C'est le cas pour le bacille typhique, pour le colibacille, pour le staphylocoque, pour l'entérocoque, pour le méningocoque et le gonocoque, pour le *Micrococcus melitensis*.

Ainsi l'hémoculture doit être au cours du traitement, comme au cours de l'étude des maladies infectieuses, une technique sans cesse mise en œuvre. Les renseignements qu'elle apporte sont dans la majorité des cas d'une très grande valeur. S'en priver serait une négligence et une faute.

SUR LE FONCTIONNEMENT DU REIN

PAR

Paul CHEVALLIER
Médecin des hôpitaux de Paris.

Trois théories cherchent actuellement à expliquer la sécrétion urinaire.

1° Du glomérule sort tout ; les tubes contournés absorbent l'eau et concentrent l'urine (Ludwig).

2° Du glomérule sort l'eau ; des tubes contournés sortent les autres substances (Bowmann).

3° Du glomérule ne sort rien : tout sort des tubes contournés. Le glomérule possède un rôle mécanique de piston (Lamy, Mayer et Rathery).

La théorie partout enseignée est la deuxième, légèrement amendée. Le glomérule sécrète presque toute l'eau ; les tubes sécrètent les substances, autres que l'eau et un peu d'eau.

Lorsque, en 1911, nous poursuivions dans le laboratoire du professeur Roger les recherches qui ont abouti à une interprétation du rôle de la rate et à l'étude du système macrophagique comme système d'accaparement et de transformation souvent assimilatrice, nous avions été amené à sonder de divers côtés : la théorie classique de la sécrétion urinaire nous avait paru sujette à caution. Si, de plus, l'on compare la

clinique et l'anatomie pathologique des néphrites, les faits sont impossibles à expliquer par la conception de Bowmann. Nous avons été amené à une conception toute différente.

Les tubes rejettent tout : eau, sels, déchets. *Le glomérule ne rejette pas, il est un organe absorbant.* L'eau sécrétée par les tubes est en partie résorbée par le glomérule. Elle vient diluer le sang artériel, ce sang dilué arrive au réseau capillaire intertubulaire, système porte de basse pression, qui favorise l'accaparement épithélial des tubes contournés.

Aucune expérieuce de physiologie ne vient s'opposer à cette conception, sauf celles de Nuessbaum. Bien que leur valeur démonstrative soit des plus contestée, il convient de les examiner avec soin.

On sait que, chez la grenouille, l'artère rénale donne aux glomérules ; la veine porte rénale, qui vient des veines des membres inférieurs et des testicules, donne aux canalicules urinaires. Nuessbaum (Ueber die Secretion der Niere. *Pflüggers, Arch.*, 1878, XVI, 139-143) a lié l'artère urinaire et, après avoir vidé la vessie et obstrué l'anus, a obtenu les résultats suivants : 1° le sulfo-indigotate de soude s'élimine par les tubes et presque sans eau ; les résultats sont identiques, que les artères soient liées ou non ; 2° l'urée s'élimine par les tubes, et avec beaucoup d'eau ; les résultats sont identiques, que les artères soient liées ou non : dans les deux cas la vessie se remplit d'urine ; 3° la vessie ne se remplit pas si la grenouille est laissée à l'air (évaporation cutanée) ; les résultats sont identiques, queles artères rénales soient liées ou non ; 4° si l'on remet l'animal dans l'eau, la vessie se remplit lorsque l'artère rénale n'est pas liée ; elle reste vide lorsque l'artère rénale est liée.

Seule cette dernière expérience est en faveur de la théorie de Bowmann-Heidenhain. Or, la suppression de la sécrétion urinaire n'est que temporaire ; lorsque l'on remet dans l'eau la grenouille dont l'aorte a été liée, cette sécrétion urinaire se rétablit après un certain nombre d'heures. Adami en 1884, Beddard en 1900, ont décrit des anastomoses entre le système porte et les artères glomérulaires ; et l'on a dit que le sang passe de ces anastomoses dans les glomérules. Cette explication n'a pas été confirmée par les travaux récents.

Le seul fait certain est que les anastomoses jouent dans la ligature de la veine porte rénale, ligature qui ne provoque pas une nécrose massive du rein ; ainsi peut s'expliquer l'expérience de Gurwitz qui, liant la veine porte rénale, vit l'urine diminuer, mais non se tarir, alors que les substances colorantes injectées dans le sang ne remplissaient plus les tubes.

Reste à comprendre la suppression temporaire de l'urine vue par Nuessbaum. Elle ne paraît pouvoir être attribuée à la dégénérescence qui suit la suppression de la circulation ; la lyse « protéo-lipoïdique » est avide d'eau. On sait d'ailleurs que les infarctus blancs récents s'imbibent de liquide ; ils sont fermes, gonflés, saillants sous la capsule.

Les expériences précédentes ont été reprises par un grand nombre de physiologistes. Les premières confirmations n'ont pas été vérifiées. L'opinion unanime actuelle est que la suppression des fonctions glomérulaires obtenue par ligature de l'artère rénale chez les grenouilles n'entrave ni l'excrétion des substances charriées par le sang, ni l'excrétion de l'eau.

Nous ne faisons pas état des expériences de destruction des glomérules poursuivies chez les mammifères par la cautérisation de la substance corticale du rein : elles sont grossières et, au demeurant, non démonstratives. Quant aux conclusions tirées des sections ou des excitations médullaires et nerveuses, de la ligature de l'uretère, etc., elles n'ont de valeur que contre la théorie de Ludwig.

En résumé, l'excrétion de l'eau par les glomérules apparaît aujourd'hui comme une hypothèse si improbable que certains auteurs y renoncent (Rathery, Mayer et Lamy) ou l'atténuent considérablement.

Il est, au contraire, un fait sur lequel nous n'insisterons pas, tant le démontrent de multiples expériences poursuivies depuis celle de Claude Bernard : les tubes rénaux accaparent toutes les substances qu'on introduit dans le sang ; ils sécrètent tous les déchets et les sels ; il est facile de les voir sécréter l'eau (Rathery, etc.).

La plupart des physiologistes admettent que l'eau est excrétée à la fois par les tubes contournés et par les glomérules. C'est là une hypothèse dont le seul avantage permet de ne pas renoncer complètement à la théorie de Bowmann.

A n'envisager que la physiologie, l'hypothèse que nous proposons paraît plus satisfaisante.

Le système de résorption est une touffe de capillaires quasi nus appendus à une artériole.

Comment se trouve résorbant un système de pression relativement haute? Pourquoi le glomérule ne siège-t-il pas après les capillaires des tubes? La situation du glomérule se comprend très sim-

plement. Pour que, dans un réservoir de liquide, des capillaires restent béants, il faut que s'équilibre sensiblement la pression du réservoir contenant (capsule de Bowmann) et la pression interne des capillaires sanguins. Dans les capillaires en général la pression serait de 20 à 50 millimètres de mercure (Ludwig). (Dans les capillaires du glomérule rénal chez la grenouille, elle est de 4 à 32 centimètres d'eau, soit 54 p. 100 de pression aortique d'après Haymann). Dans l'intérieur des tubes, la pression maxima serait de 40 à 50 millimètres de mercure (L. Frédéric et Nuel). Il semble donc qu'en général la pression intratubulaire est au moins égale à la pression intravasculaire du glomérule.

De fait, l'expérience montre que les liquides sécrétés par les tubes remontent vers le glomérule. Turchini l'a vu sans artifice chez le têtard grâce à la transparence du rein. Complétant les études de Cullis et de Bainbridge, Richard et Walker, pour ne citer que les auteurs dont j'ai connaissance, l'ont démontré en perfusant le système porte chez la grenouille, avec des liquides contenant des colorants différents. Même si la perfusion du système porte est faite à basse pression, alors que la perfusion du système artériel est faite à pression élevée, le liquide sécrété par les tubes remonte quand même dans les glomérules. Bien qu'elle ne permette pas la descente de l'urine dans la vessie, la perfusion à basse pression chez la grenouille retirée de l'eau permit toujours cependant l'ascension de l'urine dans le glomérule. En dépit des conclusions des auteurs, il me paraît évident que leurs expériences contribuent à démontrer le rôle absorbant du glomérule (dont ils n'envisagent pas l'hypothèse). Sans doute, une haute pression dans les artères afférentes empêche parfois plus ou moins la pénétration du liquide tubulaire dans les capillaires du glomérule : l'inconstance même de ce fait est assez remarquable pour pouvoir être apportée à l'avoir de notre thèse. Notre conception permet d'expliquer facilement les variations connues de la diurèse en fonction de la tension artérielle et de l'appétence en eau des humeurs. Dans l'expérience de la grenouille laissée sur une table de laboratoire, on peut se rendre compte, par le test d'Aldrich et Mc Clure, que j'ai été le premier à faire connaître et à étudier en France, que la résorption glomérulaire est parallèle à la soif de l'organisme tout entier.

Par quoi le glomérule est-il traversé de dehors en dedans? Par l'eau seulement, ou aussi par les substances éliminées par les tubes rénaux? Il semble bien que, très souvent, l'urine remontant dans la capsule de Bowmann soit moins concentrée que l'urine qui descend (Cf. Turchini). Elle n'est cependant pas dans l'eau pure. Il y a déjà longtemps que Nuessbaum, Henschen, Pautinski, Chrzonsczewski, Ribbert, etc., ont vu des matières colorantes se fixer dans le glomérule lui-même ; ce fait, qui a servi d'argument pour la théorie de la sécrétion glomérulaire, n'a pas été sans embarrasser les tenants de l'hypothèse de Bowmann-Heidenhain qui ont même parlé d'expériences mal faites.

Il est indiscutable que le fer et beaucoup d'autres substances *peuvent* s'accumuler dans les cellules endothéliales du glomérule ; le fait est surtout net chez les batraciens. Il ne faut pas dire que telle substance se retrouve dans les tubes telle autre dans les glomérules : toutes les substances que l'on voit dans les tubes *peuvent* se voir dans les glomérules.

Dès 1910, j'ai fait dessiner des reins, qui les uns contiennent du fer exclusivement dans les tubes, les autres exclusivement dans les glomérules. Il faut évidemment tenir compte de la nature du produit, de sa quantité, du mode d'injection... Mais entre surtout en ligne de compte le moment de l'examen. Par des examens en série, il devient évident que le corps décelable qui s'accumule dans les endothelia glomérulaires vient rarement du sang, mais qu'il est généralement résorbé secondairement après la sécrétion tubulaire. Les expériences de Richard et Walker, poursuivies avec du fer, de l'encre de Chine et d'autres matières colorantes, ne laissent aucun doute sur la réalité de cette réabsorption secondaire. Le corps absorbé s'accumule dans les cellules endothéliales du glomérule parce que ses éléments ont un pouvoir macrophagique, ou, pour employer le langage actuel, qu'ils appartiennent au système macrophagique encore appelé réticulo-endothélial. Dès 1912, j'ai montré que le gavage de ce système n'est pas excréteur, mais qu'il est accapareur, transformateur, et même assimilateur pour les substances assimilables : je ne saurais ici insister sur ce point. Dans le cas particulier du rein, la dilution de l'urine remontante d'une part, le gavage du système macrophagique d'autre part, lorsque l'urine est anomalement très concentrée, permettent de supposer que le glomérule résorbe surtout de l'eau.

Le liquide résorbé dilue le sang artériel et retourne aux capillaires portes intertubulaires, en sorte que la sécrétion rénale des mammifères se fait sous une plus grande dilution aqueuse (au moins, par rapport aux globules) que les autres sécrétions.

Les tubes contournés ont cette propriété de tendre à retirer du sang tout ce qui dépasse son étiage de composition adaptée aux tissus. Si le sang est trop aqueux, l'eau surtout passe dans les tubes ; si telle substance est en excès, elle pénètre dans les tubes.

Les éléments rénaux accaparent très vite, mais retiennent des temps inégaux des substances différentes. L'eau passe sans grand retard, beaucoup de corps en une heure, quelques autres en un long temps. (On sait d'ailleurs que les images granulaires que l'on voit au microscope ne correspondent pas à l'excrétion massive d'une substance, mais au reliquat de cette excrétion.) Il existe dans chaque tube une alternance fonctionnelle sélective.

L'alternance fonctionnelle des différents tubes est bien connue. Une injection de colorants ne gave qu'un petit nombre de tubuli, les autres restent clairs. La phase d'inappétence et la phase d'avidité se succèdent par larges cycles, toujours une équipe se trouve prête à répondre aux sollicitations de l'organisme. Qu'à chaque instant une équipe de tubes offre à la résorption des glomérules une grande quantité d'eau alors que les autres tubes sécrètent avec peu d'eau, l'urine excrétée va être plus concentrée que le plasma de la grande circulation, même si l'urine remontante n'est pas plus diluée que l'urine descendante dans chaque tube, même si la semi-perméabilité des glomérules est très imparfaite. On peut d'ailleurs aussi supposer qu'en même temps que les tubuli, les glomérules entrent dans une phase d'inactivité. De nombreuses conditions interviennent en effet : les capillaires glomérulaires se gonflent ou se flétrissent suivant des influences nerveuses et des influences humorales (adrénaline par exemple).

Nous ne pouvons reprendre une à une toutes les expériences qui ont été faites ni montrer que la théorie de la résorption glomérulaire permet d'en expliquer les résultats.

La pathologie est aussi suggestive. Laissant de côté les faits complexes, dont l'interprétation pourrait être discutée, nous ne ferons état que des *destructions glomérulaires chroniques* démontrées par le microscope. Une pareille destruction fonctionnelle s'observe dans l'amylose et dans la néphrite interstitielle. Ces deux maladies se caractérisent par de la polyurie et de la surdilution de l'urine. L'intensité de ces manifestations est, toutes choses égales d'ailleurs, proportionnelle à la gravité anatomique de la maladie, c'est-à-dire au nombre des glomérules détruits. Naturellement la polyurie est inversement proportionnelle aux déperditions d'eau par d'autres voies. Comment faire concorder ces faits avec la théorie de Bowmann? Notre hypothèse explique au contraire l'observation médicale. Les cellules des tubuli ne fonctionnant, en particulier pour les déchets azotés, que sous une suffisante dilution d'eau, toutes circonstances qui diminuent l'apport sanguin au rein provoquent dans la maladie précitée une oligurie relative avec une rétention des substances excrétitielles. Bien entendu, nous ne prétendons pas que le facteur rénal explique tout dans la grande azotémie des néphrites. Il convient cependant de signaler les beaux succès que nous avons obtenus dans certains syndromes urémiques chroniques avec azotémie, en gavant le malade d'eau par toutes les voies (boisson, goutte à goutte rectal, injections sous-cutanées de sérum chloruré isotonique).

D'une façon schématique, on peut décrire des syndromes d'hyperglomérulie et des syndromes d'hypoglomérulie.

L'hyperglomérulie est caractérisée par un excès de résorption aqueuse, d'où excès de concentration urinaire et diminution des urines.

L'hypoglomérulie est caractérisée par un défaut de résorption aqueuse, d'où excès de dilution urinaire et polyurie. Ces définitions s'entendent pour une identique concentration du sang en eau libre. C'est dire que les éléments révélateurs des syndromes ne soulèvent pas de difficultés d'observation lorsqu'une anomalie persistante est jugée sur des éliminations de longue durée. La conclusion ne saurait au contraire être trop prudente si l'on examine des éliminations courtes sur lesquelles influent les multiples perturbations de la nutrition.

L'un et l'autre syndrome peuvent être soit rénaux (organique ou fonctionnel), soit extra-rénaux (les *anomalies de la composition du sang* qui passe dans les capillaires du glomérule, pouvant en modifier l'activité absorbante).

A l'heure actuelle, le seul syndrome glomérulaire que l'on puisse considérer comme bien individualisé est le *syndrome d'insuffisance glomérulaire rénale organique chronique*.

Au point de vue anatomique, il est caractérisé par une destruction des glomérules qui sont transformés en blocs fibreux ou en blocs amyloïdes. L'insuffisance fonctionnelle est quantitative, c'est-à-dire qu'elle est proportionnelle au nombre des glomérules détruits : nulle, si peu sont disparus, elle devient très grave si la plupart n'existent plus.

Au point de vue clinique, l'insuffisance glomérulaire

laire se traduit par deux symptômes connexes : *a*) la polyurie, l'exagération de la quantité journalière des urines ; *b*) la diminution de la quantité des petites molécules excrétées par litre d'eau. L'insuffisance est bien compensée quand, chaque jour, quelle que soit l'abondance de la diurèse aqueuse, le taux de la diurèse des sels et des déchets est normal.

L'insuffisance est mal compensée si l'excrétion des sels et des déchets diminue. L'affaiblissement de la polyurie (oligurie relative) signale la défaillance. Nécessairement, au moins pour les substances qui ne trouvent pas d'autre voie d'élimination ou dont la conservation freine la production, cet état s'accompagne d'une rétention de déchets.

Le pronostic dépend de trois éléments.

Le premier est lié à la maladie rénale elle-même. Immédiatement, l'insuffisance glomérulaire est d'autant plus marquée que plus de glomérules sont atteints. C'est dire qu'elle peut être latente, légère, grave ou fatale. Dans l'avenir, les lésions peuvent s'aggraver ou non ; il est, par exemple, des néphrites interstitielles stationnaires, quasi fixées ; d'autres, au contraire, sont évolutives : les glomérules se détruisent progressivement et la maladie aboutit à une aglomérulie ou insuffisance totale qui semble incompatible avec la prolongation de la vie.

Le deuxième élément réside dans les tubes contournés. Si grande soit une insuffisance glomérulaire, elle peut être compensée tant que l'eau est fournie en quantité suffisante à des tubes capables de sécréter.

Le troisième est encore plus important que le premier. Lorsqu'est apportée au rein une grande quantité d'eau excrétable, l'insuffisance glomérulaire est compatible avec l'équilibre organique. Mais, qu'une cause diminue cet apport d'eau, l'intoxication est fatale. Les plus grands dangers auxquels sont exposés les brightiques sont les chutes de la pression artérielle et surtout la soif d'eau des humeurs. Sans doute l'œdème n'est pas dû à la lésion rénale, mais il est du plus mauvais augure ; l'hydrophilie de l'organisme retire au rein l'eau qui lui est nécessaire en excès ; l'hyperhydratation thérapeutique devient inutile et même nuisible.

Par la lumière qu'elle projette sur les faits et par les idées qu'elle suggère, l'hypothèse d'un rôle résorbant du glomérule nous paraît digne de retenir l'attention.

ACTUALITÉS MÉDICALES

Les troubles du rythme cardiaque consécutifs aux lésions sinusales et parasinusales.

Les recherches expérimentales qu'a pratiquées L. CONDORELLI (*Minerva medica*, 10 septembre 1927) lui ont montré que la ligature d'une région déterminée de l'oreillette détermine des troubles du rythme cardiaque qui évoluent de telle sorte que l'effet immédiat est souvent très différent de l'effet définitif. La ligature du *sulcus terminalis* en plein nœud de Keith et Flack produit la suppression fonctionnelle du sinus et l'apparition d'un rythme nodal. La ligature du sulcus à l'extrémité supérieure de ce même nœud produit le même effet. La ligature de son extrémité inférieure ne supprime pas au début le rythme sinusal ; cette suppression ne se produit que plus tard par l'établissement d'altérations vasculaires et nutritives de la région voisine du foyer traumatisé. Les ligatures en avant, en arrière ou au-dessus du *sulcus terminalis*, au voisinage du sinus, ne produisent qu'une simple tachycardie sinusale. Une ligature pratiquée au-dessus du nœud de Keith et Flack, dans la partie supérieure du sulcus, a produit au bout de quatre mois un bloc atrio-ventriculaire partiel. Dans beaucoup des cas où l'on obtint un rythme nodal, on vit ultérieurement le point d'origine du stimulus manifester une tendance à émigrer loin du nœud ; le déplacement en bas, outre la disparition du crochet P fusionné avec un des éléments du complexe ventriculaire, s'accompagne d'une modification plus ou moins marquée de la forme du complexe ventriculaire qui prend la forme d'un sinistrogramme. Ces résultats conduisent l'auteur à penser que le stimulus dans le sinus se propagerait de bas en haut.

JEAN LEREBOULLET.

Le tubage duodénal et l'étude de la sécrétion externe du pancréas chez les alcooliques.

A. GASPARINI (*Gazzetta medica di Roma*, mars 1927) rapporte les résultats obtenus par le dosage des ferments pancréatiques chez 14 alcooliques à symptômes abdominaux. Le plus souvent, il observa une diminution de l'activité lipolytique indiquant une altération de la sécrétion externe du pancréas indépendante de la stase portale. Les ferments tryptique et amylolytique avaient au contraire des valeurs presque normales : leur déficience, dit l'auteur, était sans doute masquée par d'autres ferments à fonctions analogues.

JEAN LEREBOULLET.

Recherches sur la cholestérinémie.

De nombreux dosages effectués sur 14 sujets sains et sur 47 malades, G. CASOLO (*Il Morgagni*, 26 juin 1927) conclut que le taux moyen de la cholestérinémie, chez un sujet sain maintenu à un régime constant, est de 1gr,32 p. 100. Le régime hospitalier n'a pas chez le sujet sain d'influence durable sur le taux de la cholestérine ; douze heures après le repas, la cholestérinémie présente des valeurs constantes et fixes pour un sujet donné. Dans toutes les affections du foie et des voies biliaires, en dehors des cirrhoses, le taux de la cholestérine est augmenté. Dans la cirrhose de Laennec, l'hypocholestérinémie est constante.

JEAN LEREBOULLET.

Contribution à l'étude de la filtrabilité du virus tuberculeux.

Les recherches pratiquées par S. CRAMAROSA (*Rivista di patologia e clinica della tubercolosi*, 31 août 1927) sur 60 cobayes lui ont montré que l'étude microscopique et culturale des filtrats de substance tuberculeuse ne donnent jamais de résultats positifs ; les filtrats d'expectoration à la bougie Chamberland L_2 ou L_3 sous une pression de 1,5 atmosphère peuvent provoquer chez le cobaye une infection spécifique et transmissible par passages successifs ; l'infection provoquée par les filtrats n'est pas fréquente et se manifeste par des lésions circonscrites au système glandulaire et à allure torpide ; enfin les petits des cobayes traités par le filtrat ne présentent, au moins dans les conditions expérimentales employées, aucune lésion spécifique viscérale, et la recherche systématique du bacille dans les divers tissus est toujours restée négative. JEAN LEREBOULLET.

Deux cas de kyste hydatique du poumon.

Chez les deux malades dont C. CALEF (*Gazetta degli ospedali e delle cliniche*, 13 novembre 1927) rapporte l'observation, des signes cliniques très nets (déformation thoracique, forme arrondie de la zone mate, élargissement de cette zone à la percussion profonde, éosinophilie sanguine, intradermo-réaction positive) et surtout des signes radiologiques indiscutables permirent un diagnostic assez facile. En se guidant sur cet examen radiologique, l'auteur put préciser le point d'élection pour l'abord de ces kystes. L'intervention par la méthode de la marsupialisation en un seul temps permit dans les deux cas une guérison complète et relativement rapide.

JEAN LEREBOULLET.

Anomalies du sens chromatique.

Les troubles du sens chromatique ont une fréquence assez grande et une importance suffisamment considérable pour que nous nous efforcions de les dépister. Ceci est particulièrement vrai pour les marins, les cheminots, les teinturiers, les bactériologistes et, en règle générale, pour tous ceux qui sont amenés à juger des différences de teintes et qui doivent avoir un sens chromatique absolument normal. L'importante étude de H. OROZ dans la *Revista clinica de Bilbao* d'octobre 1927 est une excellente mise au point de la question. Comme on le sait, les altérations du sens chromatique peuvent être acquises ou congénitales. Les premières peuvent tenir à une lésion portant sur les voies optiques depuis la rétine jusqu'à l'écorce cérébrale. La fonction rouge-vert est la plus délicate et c'est toujours elle qui est touchée la première. Plus tard les troubles peuvent porter sur le jaune-bleu. Parmi les affections oculaires qui s'accompagnent de troubles chromatiques, on peut citer les rétinites et choriorétinites, les décollements de la rétine, les névrites rétrobulbaires.

Les troubles congénitaux, dont la découverte est très souvent fortuite, sont d'interprétation beaucoup plus difficile. La protanopsie ou cécité pour le rouge est une des formes les plus répandues, ainsi que la deutéranopsie ou cécité pour le vert; la cécité pour le violet, tritanopsie, est plus exceptionnelle. La quantité de lumière et la teinte interviennent d'une façon directe; et certains individus confondent à bas éclairage deux couleurs qui seront parfaitement différenciées si la source lumineuse est plus forte. La cécité pour le rouge et le vert est une anomalie très fréquente : 4 p. 100 des hommes et 0,4 p. 100 des femmes en sont atteints.

La transmission de cette affection se fait souvent de grand-père à petit-fils par l'intermédiaire d'une fille saine.

Des dispositifs et des appareils très ingénieux permettent de découvrir facilement les troubles de la vision des couleurs et de mettre la société en garde contre les dischromatopes. La découverte de ces troubles doit être faite de façon d'autant plus soigneuse que les individus qui en sont atteints ignorent souvent l'affection dont ils sont porteurs et que l'habitude chez un certain nombre de ces individus anormaux arrive à corriger en partie leur trouble. MÉRIGOT DE TREIGNY.

Troubles oculaires dans la sclérose en plaques.

Les troubles oculaires tiennent une place importante dans la séméiologie de la sclérose en plaques, et c'est la raison pour laquelle le Dr Manuel ANTON y insiste dans la *Revista de Medicina y Cirugia de la Habana* (septembre 1927).

Le trouble le plus fréquent est la fatigue visuelle dont se plaignent très douloureusement les malades : la moindre lecture, le plus léger effort deviennent pénibles, chez certains sujets même les mouvements du globe oculaire sont accompagnés de lassitude. Cette fatigue du reste ne dure pas et elle disparaît vite par le repos.

La névrite rétro-bulbaire est peut-être la complication la plus caractéristique de la sclérose en plaques. On sait que cette névrite rétro-bulbaire porte de façon tout à fait spéciale sur le faisceau papillo-maculaire, de sorte que, à un stade très avancé, les sujets sont incapables de lire et d'écrire, mais peuvent encore se diriger. 50 p. 100 des névrites retro-bulbaires sont dues à la sclérose en plaques : elle apparaît du reste souvent très longtemps avant les autres symptômes, tellement que l'école allemande a voulu faire de la névrite rétro-bulbaire un signe pathognomonique de la sclérose en plaques. Au début, cette névrite ne s'accompagne que d'une cécité centrale pour les couleurs et en particulier pour le vert, il s'agit donc d'un scotome relatif à cette période. L'ophtalmoscope ne décèle rien la plupart du temps, bien que le malade se plaigne de façon souvent très marquée. Plus tard il existe de la décoloration temporale du disque optique. Du reste, les aspects du fond de l'œil sont eux-mêmes variables et Paton insiste au point de vue diagnostic sur ce fait qu'une papille optique dont l'aspect est variable, qui est tantôt décolorée, tantôt normale, a de grandes chances en faveur d'une sclérose en plaques. Du reste, l'acuité visuelle n'est pas toujours en rapport avec l'aspect du fond de l'œil. A la phase terminale de cécité, quand elle se produit, on observe souvent une décoloration totale de la papille.

Le nystagmus est un signe également très important quand il existe ; c'est un nystagmus horizontal et très rarement vertical ou rotatoire. Il semble dû à une asynergie dans l'action des muscles oculaires, tenant à une différence dans l'influx nerveux qui est fourni à chaque muscle.

Les paralysies oculaires peuvent se rencontrer également, elles portent alors soit sur la troisième, soit sur la sixième paire.

Parmi les anomalies pupillaires possibles au cours de la sclérose en plaques, nous signalerons avec l'auteur l'anisocorie, mais le signe d'Argyll n'existerait pour ainsi dire jamais.

Quant au champ visuel, il est très fréquent d'observer des scotomes centraux surtout pour le vert ; les lésions du champ périphérique sont au contraire rares.

MÉRIGOT DE TREIGNY.

Action des eaux minérales sur le métabolisme général chez les diabétiques.

MM. KAUFMANN-COSLA et WALTER ZORKENDORFER (*Archives des maladies de l'appareil digestif et des maladies de la nutrition*, juillet 1927) ont constaté que, par l'administration, dans la ration des diabétiques légers et moyennement graves, de 1 000 à 1 500 grammes par jour, à la source, d'eau minérale contenant des sels de Glauber:

1° Le glucose et le carbone inoxydé régressent jusqu'à la complète disparition ;

2° Les corps acétonuriques disparaissent de l'urine ;

3° L'aldéhyde urinaire diminue chez les diabétiques légers, alors qu'elle augmente au contraire chez les diabétiques de moyenne gravité dès les premiers jours de la cure minérale ;

4° Après la disparition du glycose et du carbone inoxydé de l'urine, la glycémie reprend une valeur physiologique ;

5° On observe une rétention nette du phosphore dans l'organisme ;

6° Par l'administration de l'eau de Marienbad dans la ration, la résorption n'est pas diminuée et le quotient respiratoire reprend une valeur physiologique.

Les auteurs en concluent que l'oxydation cellulaire est augmentée après l'administration chez les diabétiques légers et moyennement graves d'eau minérale contenant des sels de Glauber.

P. BLAMOUTIER.

Un cas de néphrose lipoïdique.

Chez certains sujets présentant le tableau clinique d'une néphrite chronique hydropigène et albuminurique, on peut constater des épanchements chyliformes des séreuses. MM. GALLAVARDIN, DELORE et JOSSERAND (*Le Journal de médecine de Lyon*, 5 novembre 1927) en rapportent un cas des plus intéressants. Ces épanchements, qu'il serait plus exact d'appeler « opalescents colloïdaux », sont dus à la suspension dans le liquide de micelles protéino-lipoïdiques visibles seulement à l'ultra-microscope.

Après avoir exposé leur observation, les auteurs rappellent les notions classiques relatives au métabolisme des lipoïdes dans les néphrites, puis ils étudient la néphrose lipoïdique en discutant le rôle du rein et des lipoïdes organiques.

Le problème soulevé est de savoir s'il ne s'agit là que d'une néphrite chronique banale avec réactions biochimiques conditionnant l'opalescence des humeurs, ou véritablement d'une affection spéciale.

D'après les auteurs américains, la néphrose lipoïdique se différencierait de la néphrite chronique par les caractères suivants : apparition chez de jeunes sujets, anasarque avec épanchements opalescents des séreuses riches en combinaisons protéino-lipoïdiques, albuminurie abondante, hypercholestérinémie, hypo-albuminose du sérum, absence d'hypertension et de rétention azotée, longue évolution. Une telle affection relèverait d'un trouble primitif du métabolisme portant sur les lipoïdes ou les protéines, entraînant secondairement des lésions purement dégénératives du rein bien différentes de celles de la glomérulo-néphrite banale.

Comme au premier stade de néphrose lipoïdique succède souvent une phase de néphrite chronique, il est permis de se demander si dans tous les cas une lésion rénale primitive n'est pas à la tête des accidents.

P. BLAMOUTIER.

La toux cardiaque et la forme coqueluchoïde de l'insuffisance cardiaque.

A côté de la dyspnée, des palpitations et des douleurs précordiales, la toux constitue un trouble fréquemment observé chez les sujets atteints d'une affection cardiovasculaire. Pour LIAN et GILBERT-DREYFUS (*Journal de médecine et de chirurgie pratiques*, 10 septembre 1927), elle mérite d'être considérée à juste titre comme un symptôme cardiaque.

Si elle n'est souvent qu'un épiphénomène plus ou moins tardif et facilement rattaché à sa cause, elle peut aussi se présenter comme la manifestation dominante ou la première en date. C'est sur cette *toux isolée, révélatrice d'une cardiopathie*, que les auteurs attirent plus spécialement l'attention.

La toux cardiaque est exceptionnellement liée à un syndrome médiastinal d'irritation ou de compression du nerf pneumogastrique ou de sa branche récurrentielle gauche. Dans tous les autres cas, elle est l'expression clinique de l'insuffisance cardiaque, réalisant soit un encombrement progressif de la circulation pulmonaire qui entraîne les congestions œdémateuses passives de l'hyposystolie, soit un encombrement aigu de la circulation pulmonaire qui provoque les quintes de toux, le pseudo-asthme, l'œdème pulmonaire aigu.

Si la toux cardiaque n'est, en général, qu'un signe de deuxième plan dans un syndrome net d'insuffisance cardiaque, elle est assez souvent néanmoins un signe de premier plan, voire même le symptôme unique, révélateur de l'insuffisance cardiaque : son intensité, sa prédominance peuvent être telles dans ce cas qu'elle réalise une *forme coqueluchoïde de l'insuffisance cardiaque*, notion d'un grand intérêt pratique au triple point de vue du diagnostic, du pronostic et du traitement.

P. BLAMOUTIER.

Le test de la solution saline intradermique et les troubles circulatoires des extrémités.

W. STERN et M. COLEN (*Journ. of Amer. med. Assoc.*, 23 oct. 1926) publient une nouvelle étude sur l'épreuve par la solution saline intracutanée dans les troubles circulatoires des extrémités. Leurs observations, au nombre de 97, aboutissent à cette conclusion que la boule d'œdème intracutanée est résorbée d'autant plus vite qu'il existe en un point quelconque de l'organisme des troubles de la circulation artérielle. Les auteurs procèdent par injections intradermiques de 2 centimètres cubes d'une solution de chlorure de sodium à 85 p. 1000, la première injection faite à la base du gros orteil et d'autres à intervalles égaux le long de la jambe et de la cuisse. A la base du gros orteil, la boule d'œdème ne met que trente minutes à disparaître ; partout ailleurs, il faut compter une heure ; la diminution de la durée de disparition, d'après les auteurs de l'article, serait proportionnelle à la gravité des lésions artérielles, et près d'un point gangrené, elle se fait en moins de cinq minutes. Stern et Colen rapportent d'une façon plus détaillée 11 cas où l'oblitération artérielle avait été méconnue et les troubles observés rapportés à un traumatisme, et où l'épreuve par la solution saline a permis d'établir le diagnostic.

E. TERRIS.

Le Gérant : J.-B. BAILLIÈRE. 5760-28. — CORBEIL. IMPRIMERIE CRÉTÉ.

LES INDICATIONS DES CURES BICARBONATÉES SODIQUES DANS LE TRAITEMENT HYDROMINÉRAL DE LA LITHIASE URIQUE

PAR

le Pr Maurice VILLARET,

Professeur à la Faculté de médecine de Paris.

Les indications d'un traitement hydrominéral se fondent actuellement sur des arguments médicaux extrêmement précis. C'est pourquoi la cure de l'uricémie dans les stations bicarbonatées sodiques pose une série de questions auxquelles il convient de répondre successivement. Quelle est la place d'une cure hydrominérale dans le traitement général de l'uricémie? Par quel mécanisme les eaux bicarbonatées sodiques peuvent-elles agir sur le terrain lithiasique? Quelles sont les indications exactes, les contre-indications, les modalités d'application, enfin, de la cure alcaline dans les différentes formes de la lithiase? Ce sont là autant de points que nous examinerons dans cet exposé.

A. — Place de la cure hydrominérale dans le traitement de l'uricémie.

La lithiase est une maladie locale et une maladie générale. Maladie locale, par les calculs, les troubles, les complications qu'entraîne leur présence, elle commande souvent, d'une façon plus ou moins urgente, le traitement chirurgical.

Mais, puisque la lithiase est aussi une maladie générale, il ne servirait à rien de multiplier les efforts pour évacuer, médicalement ou chirurgicalement, les calculs existants, si l'on ne prenait, en même temps, les mesures nécessaires pour éviter la formation de nouvelles concrétions, et Paillard est revenu récemment sur ce point.

C'est pourquoi la cure médicale, et particulièrement hydrominérale, de la lithiase se propose un double but : d'une part, débarrasser le tractus urinaire, mécaniquement ou chimiquement, d'un grand nombre de concrétions ; procéder au lavage des organes sur lesquels, quelques semaines ou quelques mois plus tard, le chirurgien pourra, s'il y a lieu, intervenir avec plus de sécurité ; — d'autre part, achever le nettoyage du rein après le travail chirurgical, et lutter contre la diathèse qui serait la source inexorable de nouvelles concrétions.

Ainsi, le traitement médical et hydrominéral de la lithiase urinaire doit, dans certains cas, être considéré comme une thérapeutique exclusive et, dans d'autres, nécessairement prendre place *avant et après l'acte chirurgical*, dont il prépare et complète l'efficacité.

Mais, parmi les différentes stations thermales, lesquelles doit-on choisir, et comment faut-il appliquer la *cure hydrominérale?*

Une telle question ne pourrait actuellement recevoir de réponse qu'après un examen des différentes formes de la lithiase urinaire. Il est évident, en effet, qu'un même traitement hydrominéral n'est pas applicable au malade dont les urines laissent déposer un fin sable urique et à celui dont le bassinet contient quelques gros calculs phosphatiques. Les indications et les modes d'application de la cure hydrominérale veulent, de nos jours, être discutées avec une parfaite rigueur scientifique. Nous ne sommes plus au temps où le traitement dans les villes d'eaux découlait simplement de l'empirisme et de la tradition. Il appartient actuellement au médecin qui traite un lithiasique d'analyser avec soin, en s'aidant des ressources de la clinique, de la radiographie, du laboratoire, l'origine et l'état actuel des troubles qu'accuse le malade, puis d'ordonner une cure hydrominérale appropriée à chaque cas.

Or, les trois grands groupes de lithiasiques : uriques, oxaliques et phosphatiques, ressortissent chacun à des cures hydrominérales très précises et assez différentes. A Vichy même, disons-le tout de suite, la même source ne convient pas à tous : « Les eaux de la source des Célestins, à Vichy, dit Marion, trouvent leurs indications dans la lithiase urique. Elles sont contre-indiquées dans la lithiase oxalique et surtout, à cause de leur alcalinité, dans la lithiase phosphatique. »

En fait, dans l'ensemble, un traitement hydrologique analogue peut s'appliquer aux lithiases urique et oxalique, puisque toutes deux relèvent de vices de nutrition assez voisins pour qu'on ait pu les englober dans le même grand groupe de la diathèse arthritique. La lithiase phosphatique, au contraire, souvent d'ailleurs secondaire, relève de toute autre cause : la cure alcaline ne saurait lui convenir, en général, et nous n'en reparlerons qu'au chapitre des indications.

Ainsi, sans insister sur ces concrétions phosphatiques, qui sont fréquemment des calculs « d'organe », suivant le mot de Guyon, nous nous attacherons surtout à la thérapeutique hydromi-

nérale des calculs « d'organisme », représentés, avant tout, par les lithiases urique et oxalique.

C'est eux qui constituent la grande indication de la cure des lithiasiques dans les stations bicarbonatées sodiques, car cette cure s'adresse avant tout à la diathèse formatrice de calculs. Elle s'attaque aux vices du métabolisme dans leurs différents facteurs, hépatique, intestinal, humoral, rénal, et nous allons voir par quel mécanisme, en étudiant de plus près ce qu'on a appelé *le terrain lithiasique, et, particulièrement, uricémique*.

B. — Le terrain lithiasique.

Aperçu physio-pathologique. Déductions de thérapeutique hydrologique. — Les recherches cliniques modernes, appuyées sur les analyses de laboratoire, ont donné une base de plus en plus étendue à cette notion que la précipitation des calculs dans le tractus urinaire ne représente que la phase tout ultime d'un long processus morbide. Elles ont, de plus, bien mis en lumière le rôle capital joué, dans ce trouble profond du métabolisme, par la glande hépatique, à côté duquel il convient de réserver une place à celui des troubles digestifs, rénaux et surtout humoraux.

1° **Rôle du foie.** — L'ancienne théorie de Garrod, suivant laquelle l'acide urique est simplement retenu dans le sang à la faveur d'une diminution de la perméabilité rénale, n'a actuellement plus toute sa valeur. On sait maintenant que l'hyperuricémie, relevant d'un trouble dans le métabolisme des purines, est, au contraire, un fait primitif dans la lithiase, et non secondaire à l'obstruction rénale.

Or, le foie joue un rôle de premier plan dans le métabolisme des purines.

On retrouve, en effet, dans cet organe les différentes diastases, oxydantes, hydrolysantes et désaminantes, qui dégradent les éléments des nucléines pour aboutir à la formation d'acide urique. Brugsch et Schittenhelm, Burian ont même admis que le foie détruisait cet acide, et ont mis l'hyperuricémie sur le compte d'une insuffisance uricolytique du foie. Par contre, les travaux de Wiechowski, Siven, Hunter et Givens semblent montrer que l'acide urique est à peu près inattaquable pour l'organisme humain. Quoi qu'il en soit, il est certain aujourd'hui que le dysfonctionnement hépatique joue un rôle de premier plan dans l'hyperuricémie, qui elle-même conditionne la lithiase urique.

Le foie exerce également une action importante dans la production de l'oxalémie.

Sarvonat n'a-t-il pas soutenu que, chez le chien, espèce douée d'uricolyse, la glande hépatique transforme l'acide urique en acide oxalique? D'ailleurs, Lœper a montré l'excès d'acide oxalique dans le sang des diabétiques, des obèses, des goutteux, tous malades dont le foie est plus ou moins profondément atteint.

Cette conception de l'origine hépatique de l'hyperuricémie, bien développée encore dans les travaux de Chauffard, de Glénard, a reçu, plus récemment, d'intéressantes confirmations. Chauffard et ses collaborateurs, Rouzaud et Sérégé, ont montré que, chez des sujets dont le rein était, par ailleurs, perméable, l'hyperuricémie s'associait, de façon presque constante, à une augmentation de la cholémie et à une hypercholestérinémie.

Cette dernière constatation montre d'abord que, suivant l'expression de Rouzaud, «tout traitement hydrominéral ne produira une « action de fond » chez les uricémiques que s'il redresse ou améliore la fonction déréglée du foie ». Les sources bicarbonatées sodiques agiront en augmentant la puissance destructrice de cet organe vis à vis des acides urique et oxalique, et en favorisant les actions oxydantes des diastases de l'organisme, grâce à leur pouvoir zymosthenique.

Mais, surtout, ces investigations sur la chimie humorale des hépatiques nous font comprendre la raison d'un fait clinique fréquent et important : la coexistence d'une lithiase urinaire et d'une lithiase biliaire.

Les travaux de Chauffard et de ses élèves ont beaucoup insisté sur cette « bilithiase », dont la connaissance est aussi importante au point de vue pathogénique qu'au point de vue clinique. Mais ce qui nous importe du point de vue hydrologique, c'est que l'existence d'une lithiase biliaire associée à une lithiase urinaire commande une cure hydrominérale dont les eaux bicarbonatées sodiques apportent les éléments.

C'est donc dans ces stations, et en particulier à Vichy, qu'il faut adresser les « bilithiasiques », car l'existence d'un tel groupement clinique impose l'idée qu'il faut traiter avant tout, chez ces malades, la diathèse hépatique, toutes réserves faites, comme nous le verrons, sur les complications urinaires qui peuvent commander une intervention chirurgicale ou une cure hydrominérale associée.

C'est dans les stations bicarbonatées sodiques, également, et sans attendre les précipitations calculeuses dans la vésicule ou le bassinet, qu'il faut envoyer tous les « candidats à la lithiase urinaire », les goutteux, dont le traitement hydrominéral complet a fait l'objet d'une étude récente de Rouzaud, Schneider et Germès, les simples arthritiques, tous ceux chez qui, en raison de la diathèse urique, on peut prédire, à plus ou moins brève échéance, l'établissement de la gravelle.

2° **Rôle des troubles digestifs.** — Mais, à côté des troubles du métabolisme, d'autres facteurs peuvent déterminer l'apparition des calculs dans le tractus urinaire. *Toutes les infections microbiennes de l'arbre urinaire*, les pyélites, les pyélonéphrites, les cystites, peuvent se trouver à l'origine de concrétions dont le noyau est souvent constitué par des amas microbiens.

Parmi les microbes qui déclenchent avec le plus de facilité ces infections urinaires, le *colibacille* joue un rôle primordial, moins souvent l'entérocoque, l'Eberth ou d'autres bactéries. Or, l'origine de ce microbisme a bien été étudiée dans ces dernières années, et, entre autres nombreux travaux sur ce sujet, particulièrement des entérologues (J.-C. Roux, F. Moutier, P. Duval, etc.), ceux de Heitz-Boyer ont démontré à l'évidence la provenance le plus souvent intestinale de ces germes. Aussi a-t-on baptisé, à juste titre, l'ensemble de ces accidents du nom de *syndrome entéro-rénal.*

Ces troubles intestinaux qui déterminent des troubles urinaires se répartissent en quatre classes :

1° Insuffisance fonctionnelle d'ordre mécanique : ptoses, malformations, syndrome d'hypertension portale, qui, comme nous l'avons montré en étudiant les connexions veineuses porto-rénales, s'accompagne très rapidement de congestion du rein ;

2° Insuffisance fonctionnelle d'ordre sécrétoire, en rapport, parfois, avec l'élimination de l'acide oxalique en excès (Lœper) ;

3° Troubles purement infectieux dans un intestin sans altération mécanique ni sécrétoire ;

4° Traumatisme intestinal d'origine interne.

Or, chacun de ces quatre groupes généraux d'accidents intestinaux relève, en plus d'une thérapeutique médicale ou chirurgicale appropriée, d'une cure à Vichy ou dans les stations similaires.

Nous voyons donc que, là comme dans la diathèse arthritique, la cure bicarbonatée sodique agit véritablement à titre prophylactique de la lithiase urinaire, et même à titre curatif, dans certains cas. Au reste, l'interaction fonctionnelle du foie et de l'intestin fait comprendre que, dans bien des cas complexes, la cure alcaline, en rétablissant la fonction de ces deux viscères, soit d'un précieux secours.

3° **Rôle humoral.** — Nous ne reviendrons pas sur les qualités chimiques du sang des lithiasiques dont le traitement hydrominéral doit amener la transformation. Récemment, Rouzaud et Sérégé ont repris une idée de Trousseau, qui reprochait aux eaux alcalines, prises en trop grande quantité, de donner au sang une fluidité pathologique, laquelle pourrait devenir la source de quelques accidents ; ils ont étudié les variations d'une propriété physique importante du sang : la viscosité, pendant la cure de Vichy. Leur étude a porté comparativement sur l'action des sources chaudes de cette station sur la *viscosité sanguine*, la pression artérielle, l'uricémie et la cholestérinémie. Avec l'eau de l'Hôpital, parallèlement à une chute notable de la viscosité et de la pression, chez les hypervisqueux dont la perméabilité rénale est normale, on observe une diminution importante de la cholestérine du sérum, alors que le taux de l'uricémie reste stationnaire ou s'élève légèrement. Avec la Grande Grille, on constate, dans le sérum et le sang total, une diminution importante de l'acide urique, une diminution plus légère de la cholestérine.

Les eaux de Vichy apportent donc des modifications profondes dans l'équilibre humoral des lithiasiques ou des prélithiasiques.

D'autre part, les variations mêmes de l'*hydrémie*, dont la constance doit être maintenue par un mécanisme complexe mis en valeur par les travaux de Widal, d'Achard, Gilbert et ses élèves, de Marcel Labbé et Violle, Blum, P. Merklen et Ambard, de nous-même avec Henri Bénard, de Cahn (de Strasbourg), ont été l'objet d'études récentes dans les cures hydrominérales. Or, *toute variation dans l'hydrémie, si légère soit-elle, est susceptible de modifier considérablement l'équilibre physico-chimique de l'acide urique*, et, par conséquent, ses caractères de solubilité.

4° **Rôle du rein.** — Nous n'insisterons pas ici sur le rôle que joue la plus ou moins grande abondance de la diurèse dans la dissolution et l'élimination des calculs, puisque la plus ou moins forte minéralisation des eaux bicarbonatées sodiques ne permet guère des cures de diurèse considérable, comme celles qu'on pratique dans les stations thermales de l'Est.

Par contre, les modifications qualitatives des urines sous l'*influence de l'ingestion de quantités modérées d'eaux alcalines* ont préoccupé les chercheurs depuis longtemps déjà.

On sait, en effet, que tout régime ou tout médicament *qui atténue l'acidité de l'urine* diminue l'aptitude de l'acide urique à se précipiter. Les recherches de F. Cappon, avec le régime végétarien ; celles de Dehaussy, de C. Vallée, sur la proportion d'acide urique précipitable en fonction de l'alcalinité des urines ; celles surtout de Posner et Goldenberg, sur la solubilité de l'acide urique après ingestion d'eaux alcalines, montrent toutes que, plus l'urine est acide, plus l'acide urique tend à précipiter. Les anciens auteurs admettaient qu'il

s'agissait là d'un phénomène chimique. Les recherches modernes révèlent que celui-ci est en réalité d'ordre physico-chimique. Lichtwiz a montré que l'alcalinité modifiait l'équilibre des colloïdes qui maintiennent l'acide urique en suspension dans l'urine (His), et Henderson et Spiro ont établi que le rapport $\frac{\text{acide urique}}{\text{urates}}$ augmentait très vite sous l'influence d'une faible diminution du *p*H urinaire.

De très intéressantes recherches sur ces variations de l'acidité ionique urinaire viennent d'être faites par Desgrez, Bierry et Rathery. Elles éclairent d'un jour nouveau la question de l'action chimique profonde que les eaux de Vichy peuvent avoir sur les calculs uriques ou oxaliques.

Si l'on adopte le *changement de réaction ionique urinaire comme critère de la réponse de l'organisme à l'ingestion d'eau de Vichy, on constate une variation notable du* pH *après l'absorption de* 400 *centimètres cubes de la source Hôpital. L'eau de Vichy est susceptible de modifier des* pH *urinaires qui restent insensibles à des quantités équivalentes de bicarbonate de soude.*

De leur étude chimique détaillée, les auteurs précités concluent que l'action de l'eau de Vichy *sur l'organisme est complexe.* C'est ainsi qu'elle peut influencer l'excrétion de certains éléments (Cl, P^2O^5, etc.) ; mais un de ses effets les plus constants *est de provoquer une diminution de l'acidité ionique urinaire. La réaction (augmentation du* pH*) est, en général, d'autant plus marquée que le sujet présente, au réveil, un* pH *plus bas.*

Ces données permettent de surveiller les effets de la cure alcaline, et, suivant les recommandations de Desgrez et Bierry, de *fixer, pour chaque sujet, la quantité d'eau minérale appropriée à ses réactions individuelles, en tenant compte peut-être, aussi, des* pH *des différentes sources de Vichy, dont Roger Glénard et Mme Gruzewska ont récemment fait connaître les chiffres,*

Qu'une élévation du *p*H urinaire soit favorable à la dissolution des calculs uriques, la question se résout indiscutablement par l'affirmative. Sans doute, depuis fort longtemps, on connaissait cette propriété dissolvante des eaux alcalines. Mais la mesure du *p*H permet le contrôle journalier de leur action, et fait mieux comprendre l'effet profond de la cure de Vichy, comme l'ont encore montré récemment Mathieu de Fossey, Verdeau et Manceau.

En résumé, le mode d'action de la cure par les eaux bicarbonatées sodiques dans la lithiase urinaire est complexe. Une part de celui-ci tient peut-être à leur radioactivité et à certains corps qu'on y a décelé, agissant sédatiment sur l'élément douleur (Lœper). Mais la complexité même du mécanisme de la lithiase, les rapports, mieux connus aujourd'hui, entre le travail du foie et celui du rein qu'ont mis en valeur notamment, physiologiquement et pathologiquement, Bouchard, Gouget, Henri Claude, Ribot, Læderich, Chauffard et Debray, nous-même, avec Gilbert, nous font comprendre comment le traitement par les eaux alcalines ne doit pas être compris comme une cure superficielle de « lavage », de « chasse urinaire », mais bien comme une thérapeutique modificatrice du « terrain lithiasique ».

C. — La part des eaux bicarbonatées sodiques, et en particulier de Vichy, dans le traitement hydrominéral de la lithiase urinaire.

1° Historique. — Il n'est pas inutile de rappeler l'importance que, depuis des siècles, le traitement de la lithiase urinaire occupe dans la cure par les eaux alcalines, en particulier à Vichy.

Sans doute, les documents anciens sur le traitement de la gravelle dans cette station sont peu nombreux.

Sans doute aussi, dans les années qui nous précèdent immédiatement, les bienfaits des cures hydrominérales de la lithiase urinaire dans les stations thermales de l'Est, des Alpes ou des Pyrénées ont fortement attiré l'attention médicale sur ces dernières, sans cependant ôter aux stations bicarbonatées sodiques leurs indications très particulières.

Mais il faut se souvenir que, depuis le XVIe siècle jusqu'à nos jours, le traitement de la gravelle à Vichy a connu des succès innombrables.

En 1636, Claude Mareschal, dans sa *Physiologie des eaux minérales de Vichy en Bourbonnois* (Lyon, chez Cœursyllis, 1636), en mentionne l'effet. Ces eaux, dit-il, « partant directement et infailliblement guérissent les maux du ventricule, toutes vrayes coliques et néphritiques ».

Claude Fouet, dans son *Nouveau sistème de bains et eaux minérales à Vichy* (Paris, chez Robert Pepie, 1686), déclare : « Pour la colique néphrétique, toutes nos eaux y sont remarquables... Elle fond mieux les glaires et les phlegmes qui s'amassent aux parois des reins ou de la vessie, d'où naissent des suppressions d'urine, et dont se forme la pierre, le sable et le gravier. »

Plus tard, Tardy (*Dissertation sur le transport des eaux de Vichy, avec la manière de se conduire avec succès dans leur usage* ; Moulins, chez Jean Faure, 1755) trouve des indications de la cure dans les « douleurs, coliques néphritiques, chaleurs des reins, la pierre, la gravelle ».

Mme de Sévigné fait-elle allusion aux propriétés

de ces eaux, lorsque dans sa lettre CCCCXXIII, datée de Vichy, le dimanche 19 septembre 1677, elle mentionne : « Le « bien bon » prend les eaux pour vuider son sac qui est plein ; .... ces eaux-ci sont salutaires ; M. de Grignan en serait lavé, et lessivé, et guéri de tous ses maux ; il n'aurait pas mal besoin aussi de vuider son sac. »

C'est, cependant, surtout au XIX[e] siècle que les propriétés des eaux de Vichy contre la lithiase urinaire furent bien connues et utilisées.

Le D[r] Ch. Petit écrivait, en 1834, un opuscule sur le traitement médical des calculs urinaires, et particulièrement leur dissolution, par les eaux de Vichy. Civiale ayant mis en doute certains des points soutenus par l'auteur, Ch. Petit lui écrivit une lettre où il réfute point par point les assertions du grand chirurgien. Les assemblées savantes en eurent des échos. Gay-Lussac et Pelouze firent, à l'Académie des sciences, une communication notant : « Il y a des malades qui, presque aussitôt après avoir été soumis au régime des eaux alcalines, rendent une quantité très considérable de graviers et de poussière d'acide urique. » Enfin, le 24 mars 1840, le D[r] Patissier lut un rapport sur ce sujet à l'Académie royale de médecine, suivi d'une réponse à quelques allégations contre la dissolution des calculs urinaires.

Max Durand-Fardel, Casimir Daumas, Leroy d'Etiolles consacrèrent, les années suivantes, d'importantes études à cette action des sources de Vichy.

Sous le second Empire, la réputation de ces eaux dans le traitement de la gravelle était bien établie, et l'empereur s'y faisait soigner.

Depuis cette époque, les travaux médicaux sur le traitement de la lithiase à Vichy se multiplient et, de plus en plus, expliquent de façon scientifique l'action des eaux sur les concrétions urinaires.

Les études de Barudel, de Champagnat, de Delfau, de Cornillon, de Carles, le travail de Max Durand-Fardel, en 1889, sur le traitement de la gravelle urique, celui de Jégou et Guillot, en 1900, sur les variations du coefficient d'acidité urinaire sous l'influence des eaux de Vichy, marquent les étapes de nos connaissances à ce sujet.

Enfin, les résultats des chercheurs contemporains, dont nous avons cité les travaux dans notre exposé physio-pathologique, apportent une indiscutable rigueur scientifique au traitement de la lithiase urinaire dans les stations bicarbonatées sodiques. En particulier, tout dernièrement, Castaigne insistait sur les modifications, sous l'influence des eaux de Vichy, des graviers urinaires éliminés: irréguliers, munis de prolongements irritants et douloureux, avant la cure, ils deviennent plus ronds, plus réguliers, émoussés et bien moins gênants, après celle-ci.

2° Indications de la cure hydrominérale bicarbonatée sodique. — Dans ce chapitre des indications, nous nous placerons du point de vue du consultant de médecine générale, qui est appelé à désigner une station hydrominérale pour la cure d'une lithiase dont il a apprécié soigneusement et longuement tous les éléments.

La cure bicarbonatée sodique seule peut suffire, dans certains cas. Dans d'autres, il est profitable de lui associer un traitement hydrominéral dans une autre station.

a. La **cure hydrominérale bicarbonatée sodique isolée** trouve, comme nous l'avons dit, son indication primordiale dans les états prélithiasiques, dans la lithiase au début. Lorsqu'un examen, clinique, urinaire, radiographique, complet ne relève pas de calcul volumineux dans le bassinet, aucune infection, pas de lithiase phosphatique, mais un sable urique, ou seulement les stigmates organiques de la prélithiase, la cure alcaline s'impose. Ses résultats sont excellents : sous son action, les dépôts uriques se dissolvent, et, surtout, en agissant sur le mécanisme intime de production des calculs, elle empêche leur renouvellement.

Lorsqu'il y a « bilithiase », coexistence de calculs urinaires et de lithiase biliaire, cette cure est également indiquée, toutes réserves étant faites, bien entendu, sur les complications, vésiculaires ou rénales, qui peuvent interdire un traitement hydrominéral.

Nous rappelons que c'est à la lithiase urique que s'adresse essentiellement la cure dans les stations bicarbonatées sodiques. Quant à la lithiase oxalique, dans ses stades initiaux et lorsqu'on ne craindra pas qu'un traitement trop alcalin puisse amener des précipitations d'oxalate calcaire, on peut encore utiliser Vichy ou les stations du même ordre, sous couvert d'un régime approprié, et en surveillant le *p*H urinaire.

Enfin, si le syndrome entéro-rénal confirmé relève, comme le signale Heitz-Boyer, de stations telles que la Preste, dont les eaux sont fort utiles dans les cas infectés, ou encore Evian, Vittel, Contrexéville, par contre, le traitement, en quelque sorte étiologique, de la lésion intestinale appartient à Vichy ou aux autres stations alcalines.

b. **Les cures associées.** — Ce que nous venons de dire du syndrome entéro-rénal est applicable à bien d'autres affections du tractus urinaire : l'association aux stations bicarbonatées sodiques de cures par des eaux de composition différente est souvent d'une grande utilité.

Dans une thèse récente de Nancy, consacrée au traitement hydrominéral de la lithiase urinaire, Constant précise les conditions de cette association des eaux bicarbonatées sodiques fortes (type

Vichy) à des sources sulfatées ou bicarbonatées calciques (type Vittel, Contrexéville, Evian), voire même à Saint-Nectaire, fort utile en cas d'albuminurie associée, Royat ou La Roche Posay.

Au cours d'une lithiase phosphatique secondaire ou encore dans des cures pré et post-opératoires, on a intérêt à utiliser successivement, d'abord une grande cure de diurèse, auprès des sources faiblement minéralisées que nous venons d'énumérer, puis, à Vichy, un traitement du « terrain lithiasique ».

3° **Contre-indications de la cure hydrominérale bicarbonatée sodique.** — Il est des contre-indications qui n'ont d'autre origine que l'extrême activité des eaux de Vichy, dont la forte minéralisation peut restreindre l'emploi.

Chez les très grands hypertendus, dont la cure de diurèse doit être prudemment menée, le traitement hydrominéral de la lithiase, à l'aide d'eaux aussi minéralisées que celles de Vichy, peut offrir des inconvénients : aussi cette cure devra être, dans ces cas, particulièrement surveillée.

De même, la tendance aux *hématuries*, relevant d'une action congestive sur le rein d'une eau très chargée en sels, est une contre-indication de cette cure.

Enfin, l'existence d'*œdèmes* doit faire, en général, proscrire les eaux bicarbonatées sodiques chez les lithiasiques rénaux. Les recherches de Marcel Labbé et de ses collaborateurs ont mis en évidence le mécanisme de formation des œdèmes bicarbonatés. On ne saurait donc être trop prudent dans l'administration d'eaux riches en bicarbonates chez les sujets œdématiés.

D. — La thérapeutique hydrominérale de la lithiase urinaire dans les stations bicarbonatées sodiques.

1° **Manière d'absorber l'eau.** — Comme nous l'avons remarqué, les stations bicarbonatées sodiques ne sauraient convenir à des cures de diurèse abondante. Il convient donc d'administrer des quantités d'eau strictement réglées, mais dans les conditions les plus favorables à leur absorption et à leur assimilation. Nous rappellerons à ce sujet quelques règles sur le *rôle du clinostatisme et de l'absorption fractionnée dans le métabolisme de l'eau.*

Nous avons montré par ailleurs, dès 1905, avec le professeur Gilbert, au cours des maladies du foie et des reins, et ces observations ont été confirmées par de nombreux auteurs, parmi lesquels Vaquez et Cottet, Linossier et Lemoine, Marcel Labbé, Chiaïs, Monceau, Amblard, que la station couchée et l'absorption fractionnée des liquides favorisait la diurèse ; nous sommes revenus dernièrement, avec Henri Bénard, sur ce sujet en ce qui concerne la thérapeutique hydrominérale.

Ces faits étaient, d'ailleurs, peut-être connus bien auparavant, si l'on croit ce passage de Montaigne, ce vieil uricémique, sur les prescriptions des médecins aux stations hydrominérales qu'il visita, quant à la façon de prendre l'eau : « On nous ordonne icy de nous promener pour la digérer ; là, on les arreste au lict où ils l'ont prinse, jusques à ce qu'ils l'ayent vuidée, leur eschauffant continuellement l'estomach et les pieds » (*Essais*, livre II, chapitre XXXVII).

Or, en ce qui concerne les stations bicarbonatées sodiques, on doit se demander s'il n'y a pas intérêt, dans une cure en partie de diurèse, d'utiliser la station allongée après l'absorption de doses souvent répétées et fractionnées.

Ainsi serait-il possible de faire ingérer des quantités forcément limitées d'eau alcaline, et qu'il conviendrait peut-être, dans certains cas, de réduire encore plus, avec le maximum d'absorption, d'action et d'élimination. D'ailleurs, des recherches récentes de E. Starkenstein sur « le métabolisme de l'eau et l'apaisement de la soif » ont montré que les eaux minérales ne s'éliminent pas comme *aqua simplex*, mais que leur CO^2, en particulier, et certaines autres de leurs propriétés physico-chimiques, accélèrent leur élimination.

2° **Traitements adjuvants.** — Remarquons, pour terminer, que l'organisation de beaucoup de stations, et en particulier celle, unique au monde, de Vichy, offre des ressources multiples pour le traitement de la diathèse lithiasique.

Veut-on mettre en œuvre un traitement *physiothérapique : massage et mécanothérapie prudente, air chaud, diathermie?* on trouve à l'établissement une organisation des plus complètes.

Il convient de noter aussi l'importance de la *diététique* dans le traitement de la lithiase : les facilités que fournissent, à ce point de vue, les régimes établis dans la plupart des stations méritent d'être rappelées.

Enfin, le lithiasique rénal a besoin de repos. La promenade en terrain plat dans les parcs des établissements lui suffit, en général. Il devra, en particulier, éviter les longues randonnées en auto. L'obligation d'un clinostatisme, tout au moins intermittent, au grand air, et d'un régime approprié, à l'abri du bruit et des distractions fatigantes, est souvent particulièrement indiquée : la plupart des stations bicarbonatées sodiques fournissent tous les éléments de cette cure adjuvante.

E. — Conclusions.

La tendance générale de la thérapeutique moderne vise à traiter la maladie dans ses stades initiaux ; elle réalise encore plus pleinement son but lorsqu'elle parvient, en traitant la cause, à empêcher l'éclosion même des phénomènes morbides.

Le traitement de la lithiase urinaire doit s'inspirer de cette tendance. Aux méthodes anciennes, qui visaient essentiellement à enlever, à briser ou à dissoudre les concrétions urinaires, il faut opposer la ligne de conduite du thérapeute moderne, qui cherche à empêcher le calcul de se constituer, et qui lutte même contre la production des matériaux de sa constitution.

A ce point de vue, la crenothérapie par les eaux bicarbonatées sodiques, puissante modificatrice du terrain lithiasique, occupe une place de premier plan. Elle comporte des indications et des contre-indications extrêmement précises dans son emploi, isolé ou associé à celui de cures hydrologiques dans d'autres stations, et mérite ainsi une place tout à fait spéciale dans la thérapeutique hydrominérale de la lithiase urinaire.

QUELQUES ESSAIS EXPÉRIMENTAUX SUR L'IMBIBITION CELLULAIRE PAR LES EAUX MINÉRALES

PAR

le Dr A. MOUGEOT (de Royat).

L'application récente des méthodes expérimentales de la Physiologie cellulaire à l'Hydrologie médicale apparaît grosse d'intérêt dans les quelques notions déjà acquises et riche de promesses pour l'avenir. S'il est permis d'aller chercher une comparaison dans la flore désertique dite « xérophytique », je dirai que cette façon d'étudier les Eaux minérales ressemble à ces plantes du Sahara qui n'ont d'extérieur, en fait de tiges et feuilles, que des organes tout à fait rudimentaires et pratiquement invisibles à un œil non exercé. Le voyageur européen ne les distingue pas, mais, en quête de combustible, le guide targui a tôt fait, se repérant sur le faible indice extérieur, de creuser et d'extraire du sol une racine démesurément développée, éminemment utile à la caravane pour la cuisson des aliments.

De même, les quelques notions dont se nourrira cet article ne sont que de faibles jalons ; leur racine se révèle être profonde et utile, mais il faudra creuser pour en extraire les promesses. La richesse du filon est probablement plus grande que ne le prévoit l'examen actuel rapide des affleurements.

La question est récente, et ne remonte qu'à quelque vingt-trois ans. Elle fut ouverte par deux éminents physiologistes travaillant à l'insu l'un de l'autre : Fleig, à Montpellier, mort à trente-six ans, trop tôt pour la science, et Billard (de Clermont-Ferrand) qui m'a rendu l'insigne service de m'aiguiller, ainsi que Ferreyrolles et d'autres, sur ces sortes de recherches. Leurs travaux semblent bien, à qui a fréquenté quelques Congrès internationaux d'hydrologie médicale, avoir fait, pour le renom de l'École française, plus que tous les travaux cliniques réunis des hydrologues français.

Remontons à quelque vingt-trois ans en arrière.

A cette époque, on pensait que *la perméabilité cellulaire dépendait uniquement de la concentration moléculaire*, quelle que fût la nature des molécules, et que l'*imbibition cellulaire pouvait se juger* à priori *par la seule détermination du point cryoscopique*. L'espace nous manque pour développer cette conception simpliste, dont on trouve un reflet bien net dans la thèse de Lucien Graux sur la cryoscopie des Eaux minérales (Th. Paris, 1905-1906, n° 42), et dans une note de Poirot-Delpech, au Congrès d'hydrologie de Monaco en 1920.

Mais en même temps que J. Loeb (de San-Francisco) montrait que les différents ions ne sont pas comparables dans leur action biologique : par exemple, les ions bivalents Ca, Mg possèdent une activité biologique très supérieure à celle des ions monovalents, à égalité de concentration moléculaire ; en même temps Fleig et surtout Billard trouvaient que l'imbibition du muscle de grenouille, la lyse du globule rouge ne se produisaient pas dans les Eaux minérales dont la concentration moléculaire jugée par la cryoscopie était nettement inférieure à celle du milieu intérieur de l'organisme. La preuve était ainsi fournie que la nature chimique des éléments minéralisateurs intervenait en dehors de leur nombre ; et la vaste portée de ces recherches ne fut pas comprise dès le début.

Aussi bien l'exposé d'aujourd'hui tâchera de rester sur le terrain des faits et des méthodes de recherches, sans trop dévier vers le champ des explications, des théories et des vues générales, cependant fort intéressantes.

Voyons donc les notions recueillies, en allant du composé au simple, c'est-à-dire du muscle

au globule rouge, en passant par les tissus, les graines, les ovules.

Le muscle.

A la séance du 7 mai 1874, Pouchet présentait à la *Société de biologie* une grenouille gonflée d'un œdème énorme, provoqué par un séjour dans deux litres d'eau à laquelle on avait ajouté de temps en temps 2 grammes de sel marin jusqu'à teneur de 14 grammes par litre. C'était une démonstration fort nette de ce qu'on a redécouvert par la suite et baptisé du nom de « rôle du sel dans la pathogénie des œdèmes ». Cette expression n'est plus admissible à la lueur des notions modernes : au taux de concentration moléculaire de nos liquides interstitiels, il n'existe pas de chlorure comme le sel se trouve dans nos salières, il ne se trouve que des ions dissociés, ions Cl d'une part, ions Na d'autre part.

A la séance du 28 mai 1910 de la même société, G. Billard présentait une note intitulée : *Sur l'absorption des substances salines par la peau de la grenouille.* Il avait placé des grenouilles dans des solutions à taux divers compris entre 1 et 20 grammes par litre, et constatait que l'animal augmente de poids dans toutes les solutions de taux inférieur à 11 grammes par litre. M. Pierre Girard, dans une note du 25 juin 1910, se reportait à la communication de Billard et montrait le rôle joué par la charge électrique des ions et la polarisation des faces internes et externes de la peau et des muqueuses dans les faits si nouveaux de Pouchet et de Billard. Cette même année, un physiologiste allemand, Ernst Wertheimer, publiait six volumineux mémoires sur le même sujet dans *Archiv für Ges. Physiologie.* D'autres chercheurs le suivirent.

Aussitôt Billard avait eu l'ingénieuse idée d'appliquer cette technique à l'étude des Eaux minérales. Le taux isotonique du sel marin pour le milieu intérieur de la grenouille est admis à 5 p. 1 000 par Billard (à 7 p. 1 000 par Loeb) et pourtant, dans les Eaux minérales d'Auvergne, quoique cryoscopiquement hypotoniques et parfois ortement hypotoniques pour la grenouille, celle-ci s'œdématie nullement ou très faiblement par comparaison à une solution de sel marin qui possède la même température de congélation que l'Eau minérale considérée. Billard reconnaît là l'intervention des ions à métal bivalents et plurivalents auxquels Jacques Loeb et Bataillon ont démontré une sorte de pouvoir antagoniste vis-à-vis du chlorure de sodium dont le cathion est monovalent. On sait que plus tard Léon Blum (de Strasbourg) a montré la valeur de l'ion bivalent Ca comme expulseur de l'ion hydratant Na dans la thérapeutique de l'œdème pathologique.

Prenant encore le *muscle de grenouille* comme réactif, Billard, en collaboration cette fois avec Sérane, compare les augmentations de poids que provoque l'immersion pendant cinq heures dans les eaux des différentes sources de Saint-Nectaire par comparaison avec la solution à 5 p. 1 000 de sel marin. Voici ces augmentations de poids rapportées à 10 grammes de muscle pesé avant l'immersion :

	Gr.	Δ
Eau	5	
NaCl à 5 p. 1 000	1,40	
Source Rouge	1,80	— 0°,18
S. Gubler	1,17	
S. Coquille	1,30	— 0°,31
S. Gros-Bouillon	1,45	— 0°,30
S. Parc	1,56	— 0°,39
S. Mont-Cornadore	2,08	— 0°,39
S. Morange	1,18	— 0°,44
S. Rocher	1,06	— 0°,33
S. Dames	1,13	— 0°,28
S. Saint-Césaire	1,07	— 0°,30

Les chiffres ci-dessus (1) se sont montrés bien constants au cours de plusieurs séries d'expériences ; ils ne représentent d'ailleurs qu'une minime partie des recherches de Billard sur le comportement et la survie des tissus dans les Eaux minérales : « J'ai un gros livre, écrit cet auteur, où sont consignés les résultats de plusieurs milliers d'expériences, et ces résultats je les publierai, car je commence à entrevoir la chaîne qui les coordonne et les unit. » Cette publication, que nous souhaitons prochaine, apportera une mine de documents de la plus haute valeur pour la connaissance des propriétés biologiques des Eaux minérales. Mais, dès maintenant, par l'expérience princeps de Billard sur l'immersion du corps de la grenouille et de son muscle dans les Eaux minérales, il est prouvé que ces milieux ne sont nullement comparables à une solution chlorurée sodique possédant le même point cryoscopique et que la présence des ions bi et plurivalents joue un rôle considérable dont seules de longues et patientes recherches *in vivo* peuvent approfondir la connaissance.

Des expériences identiques ont été tout récemment entreprises par P.-L. Violle et P. Dufourt (2), qui d'ailleurs ne citent pas les recherches de Billard. Le muscle de grenouille a été immergé dans les liquides suivants :

(1) Nous avons ajouté aux déterminations d'accroissement de poids par Billard les points cryoscopiques mesurés par le Dr Roux (de Saint-Nectaire) et publiés in *Bulletin de l'Académie de Clermont-Ferrand*, 1905.

(2) In *Archives des maladies du tube digestif*, mai 1927.

a. Eau distillée ;

b. Solution de chlorure de sodium à 7 p. 1 000 et à 9 p. 1 000 ;

c. Eaux minérales d'Évian (Cachat), Vittel (Grande-Source), Contrexéville (Pavillon), que les auteurs qualifient de « diurétiques » comme par exclusion ;

d. De Vichy (sources Grande-Grille, Célestins, Hôpital, Parc, Lucas, Chomel) ;

e. De Pougues (sources Alice, Saint-Léger) ;

f. De Saint-Nectaire (sources Rocher, Saint-Cézaire, Gros-Bouillon, Granges).

L'augmentation du poids est notée en pour cent du poids initial et heure par heure pendant neuf heures ; les recherches ont été reprises plusieurs fois et les résultats furent remarquablement concordants, ce qui amène les auteurs à affirmer qu'en effet le muscle de grenouille est « un réactif précis ». Les « eaux diurétiques » donnent un gonflement intense et rapide, suivi dès la deuxième heure d'un dégonflement qui ramène le muscle à un poids à peine supérieur au stade initial. Mais l'épithète de « diurétique » semble fort discutable si l'on considère que les Eaux bicarbonatées calciques de Pougues ont donné la même forme de courbe avec un dégonflement beaucoup plus marqué, si bien que le muscle descend rapidement et fortement au-dessous du poids initial. Dès lors, il apparaît que le phénomène est lié à la prédominance de l'ion Ca bivalent, commun aux Eaux minérales appelées bicarbonatées calciques comme Pougues et aux sulfatées calciques comme les Eaux froides des Vosges. Déjà, dans mon mémoire de candidature à la *Société d'hydrologie* de Paris, en 1912, je concluais au rôle essentiellement rénal de l'ion Ca aussi bien dans les sulfatées calciques froides que dans des bicarbonatées thermales comme la source César de Royat.

Les très intéressantes expériences de Violle et Dufourt démontrent par ailleurs que les Eaux bicarbonatées sodiques de Vichy et les bicarbonatées mixtes de Saint-Nectaire provoquent un gonflement moins marqué, moins prompt, mais plus durable. Ainsi les auteurs distinguent un phénomène *dynamique*, qui est l'absorption rapide d'eau et d'ions suivie d'une élimination rapide et intense d'eau et de substances minérales, phénomène particulier aux Eaux minérales qu'ils veulent dénommer les Eaux « diurétiques » et à celles de Pougues et que nous voulons appeler les Eaux à prédominance calcique ; d'autre part, un phénomène *statique*, qui est une absorption d'eau et d'ions aboutissant à un « équilibre de Donnan », et non suivi de restitution au milieu extérieur.

Les lois encore à l'étude qui règlent les échanges d'eau et des minéraux entre un colloïde et le liquide ambiant sont-elles entièrement applicables à l'imbibition des tissus et cellules immergés dans les Eaux minérales? Violle et Dufourt l'admettent et semblent même l'affirmer. Ils établissent les lois suivantes :

1° L'imbibition est régulièrement progressive si la quantité des métaux alcalino-terreux est inférieure à la quantité des bases de la solution, c'est-à-dire si le rapport $\frac{\text{alcalino-terreux}}{\text{alcalinité}}$ est plus petit que 1 ;

2° Rapidement arrêtée et remplacée par une soustraction de liquide si le rapport $\frac{\text{alcalino-terreux}}{\text{alcalinité}}$ est égal ou supérieur à l'unité.

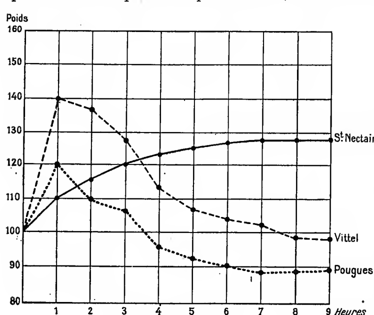
M. Billard donne une explication plus personnelle et plus « biologique » ; lui aussi renonce à invoquer la membrane lipoïdique d'Overton comme barrière péricellulaire, membrane dont les propriétés de semi-perméabilité régleraient tous les échanges. Il admet que ceux-ci se font au niveau de la partie périphérique et compacte du cytoplasme ; mais il ajoute que la perméabilité du protoplasme périphérique est rendu élective par la richesse du protoplasme en lipoïdes à ce niveau. Avec les lipoïdes péricellulaires, les Eaux minérales forment des savons dont la solubilité, la teneur en eau, la tension superficielle, etc., dépendent essentiellement des cathions de l'Eau minérale. Nous retrouverons au cours de cet article la théorie « lipoïdique » de Billard sur le mode d'action biologique et thérapeutique des Eaux minérales. Mais, dès maintenant, nous ferons remarquer que cette explication rend déjà compte des réactions si différentes de malade à malade, si l'on songe au rôle pathogène si considérable du *désordre lipoïdique* établi par Billard et confirmé par M. Lœper et ses élèves Debray, Decourt, Lemaire.

J'ai réuni en un graphique unique trois des nombreuses courbes rapportées par Violle et Dufourt. Celles de Vittel et de Pougues représentent le type « dynamique » ; la courbe de Saint-Nectaire (sur laquelle se profilent fidèlement celles des Eaux du bassin de Vichy) personnifie le « type statique ». Parmi les Eaux « dynamiques », la courbe d'Évian est la moins typique, se rapprochant du graphique du muscle immergé en eau distillée ; celle de Pougues est beaucoup plus typique que celle de Vittel, et celle de Contrexéville est de beaucoup la plus caractérisée.

Rappelons les Δ :

Pougues Saint-Léger	— 0°,158
Contrexéville Pavillon	— 0°,069
Vittel Grande Source	— 0°,030
Vichy Célestins	— 0°,220

Le travail de MM. Violle et Dufourt apporte des considérations des plus intéressantes et une conception très captivante du mécanisme intracellulaire selon lequel les Eaux minérales agissent sur la diurèse et aussi sur le métabolisme en général. Je me plais à leur rendre hautement hommage après les avoir critiqués sur un point de détail,



considérant qu'on ne peut réserver le nom d'Eaux diurétiques aux sulfatées calciques, alors que l'on relève une courbe encore plus typique (Voy. schéma) dans des bicarbonatées calciques comme celles de Pougues.

Quant aux expériences de Billard, plus anciennes, plus vastes, la très petite partie qui en a été publiée jusqu'à ce jour ouvre des horizons infiniment étendus.

La peau.

Le professeur H. Schade (de Kiel) a longuement étudié, dans divers mémoires et dans un livre intitulé *Die Physikalische Chemie in der inneren Medizin* (Dresden, 1921, chez Steinkopf), l'imbibition cellulaire au point de vue pathologique. Avec ses collaborateurs Th. Giesecke et St-Kielholz, il donne le nom de « thérapeutique anti-onkotique » (de ογκος, volume, d'où les physiologistes ont tiré le mot « oncomètre ») aux moyens propres à débarrasser le protoplasma des altérations produites par l'excès d'absorption d'eau et d'ions, altérations que Schade nomme « gonflement trouble » et « nécrose de colliquation ». Laissons de côté la question au point de vue médecine expérimentale, pathogénie, anatomie et physiologie pathologiques, pour n'envisager que le rôle possible des Eaux minérales dans un sens « anti-onkotique ». Schade (in *Zeitsch. Ges. Physik. Therapie*, 1924, t. I, p. 1542) et Keysselitz (*Münch. med. Wochensch.*, 1925, t. LXX, p. 1155) ont chacun consacré un article à cette action « anti-onkotique » des Eaux minérales.

Si l'on plonge un animal aquatique dans une dilution faible de HCl, on provoque une lésion colliquative de l'épiderme et du derme qui peut aboutir à la mort par infiltration des branchies. A plus faible dose, les lésions permettent la survie, et l'expérience consiste à observer comment se produit la guérison selon que l'animal est ensuite replongé dans l'eau pure, dans une eau minérale connue ou dans une solution titrée de bicarbonate de soude.

Voici pour exemple un résumé des expériences de Keysselitz concernant l'effet des Eaux d'Aix-la-Chapelle sur les lésions produites par l'immersion de têtards de grenouille dans des dilutions variées d'HCl ; l'effet est jugé sur le pourcentage des survies.

Trois lots de cinq têtards sont plongés dans un mélange de 500 centimètres cubes d'eau distillée + 10 centimètres cubes de dilution de HCl N/10 (décinormale). Au bout d'une heure, un lot y demeure, deux lots en sont extraits pour être placés, l'un dans l'eau d'alimentation de la ville, l'autre dans l'Eau minérale d'Aix. On constate, comme nombre d'animaux survivant au bout d'une heure et demie d'expérience :

0 dans HCl dilué ;
5 dans l'eau de canalisation ;
5 dans l'Eau minérale ;

et au bout de la deuxième heure :

1 dans l'eau de canalisation ;
5 (100 p. 100) dans l'Eau minérale.

Ainsi, une heure d'immersion dans l'eau de canalisation, après une heure de milieu acidifié, ne donne de survie qu'à un animal sur cinq, alors qu'une heure d'Eau minérale sauve la totalité. Des expériences comparatives avec des solutions de bicarbonate à 0gr,10 p. 100 ou à titre alcalimétrique égal à l'alcalinité des Eaux minérales

expérimentées démontrent que ces dernières *n'agissent pas seulement par leur alcalinité*, c'est-à-dire par la somme des cathions, *mais encore par la nature des ions qu'elles contiennent.*

Les ovules et les graines.

Billard a imaginé la technique suivante pour l'étude de l'imbibition de l'ovule. On recueille des œufs non fécondés de grenouille, soit émis spontanément, soit de préférence par laparotomie peu de jours avant le frai. On les place dans une éprouvette graduée et on détermine ainsi quel est l'espace occupé par un certain nombre d'ovules : vingt par exemple.

Si l'on immerge alors ces ovules en mettant des lots dans des Eaux minérales différentes, et d'autres lots dans des eaux témoins, on pourra ensuite mesurer à nouveau l'espace occupé dans une éprouvette. On connaît ainsi le volume de l'ovule avant et après immersion et par conséquent on mesure son degré d'imbibition.

Nous n'avons, à notre grand regret, aucune documentation sur les résultats de semblables expériences.

La lecture de travaux récents comme ceux de M. Irwin sur les cellules vivantes de Nitelle ; de Gellhorn sur les ovules et les spermatozoïdes, sur les oursins, holothuries, salpas ; d'Adolph sur les larves d'amphibies ; d'Ephrussi sur l'œuf d'oursin (1), pourra inspirer aux chercheurs de nombreuses variétés de technique.

***

Les graines végétales sont des réactifs extrêmement commodes pour étudier les phénomènes d'imbibition par les Eaux minérales. On évitera de s'adresser à des graines oléagineuses, où le phénomène serait trop réduit.

Mais les pois secs, les graines de lupin, de céréales, sont tout à fait adaptés à ce genre de recherche.

La méthode des pesées sera extrêmement facile et suffisamment précise en prenant la précaution d'essorer les graines humides sur un papier buvard. Si l'on opère sur des cellules, on se basera sur les mesures micrométriques.

Nous avons commencé sur ce sujet quelques expériences qui ne sont pas encore assez nombreuses et assez suivies pour permettre des comparaisons et *a fortiori* des conclusions.

Les tiges (thalles) desséchées de grandes algues comme les fucus et les laminaires peuvent aussi servir de matériel d'expériences.

Les résultats différeront selon la nature des membranes et enveloppes. Une enveloppe de liège empêche l'imbibition des matières végétales ; au contraire, la cellulose est très perméable, et par suite l'imbibition considérable. Celle-ci devient énorme en cas de membrane gélifiée, comme c'est le cas pour les cellules de nostacées et de nombreuses algues ; alors la membrane peut absorber un volume d'eau atteignant 200 fois celui qu'elle présente à l'état sec. Il semble certain qu'avec une pareille marge, on trouverait des différences marquées entre les diverses Eaux minérales dans leur pouvoir d'imbibition.

Le globule rouge.

Le globule rouge de mammifère est encore plus rudimentaire qu'une cellule, puisqu'il manque de noyau. Il représente une gouttelette de protoplasma en suspension dans le plasma. Les échanges d'eau et de gaz entre la matière constituante du globule et le milieu vecteur ne peuvent être que très rapides et très faciles. On admettait que les lois physiques de l'osmose s'appliquent sans restriction à l'imbibition du globule rouge, entraînant en cas d'excès l'éclatement du globule, c'est-à-dire l'hémolyse. Pour juger des propriétés hémolysantes d'une solution saline vis-à-vis de globules à résistance normale, on prétendait juger en dernier ressort sur la seule détermination du point cryoscopique. Appliquée aux Eaux minérales, cette conception aboutissait à une classification en taux hypo, iso et hypertonique d'après la mesure de la température de congélation.

Billard et Ferreyrolles, Fleig ont montré, il y a déjà vingt-trois ans, que les globules rouges des vertébrés supérieurs peuvent être conservés intacts dans des Eaux minérales hypotoniques et ensuite réinjectés, sans provoquer d'hémolyse.

Ces constatations déjà anciennes ont été récemment reprises par un auteur qui fait autorité en matière de physico-chimie appliquée à la biologie.

M. Kopaczewski rapporte au *Congrès d'hydrologie*, tenu à Monaco en avril 1920, des mesures très précises des propriétés physiques des Eaux minérales de Royat, et avec ses documents joints à ceux que l'on trouve dans la littérature médicale, nous dressons le tableau ci-joint.

(1) M. Irwin, *J. gener. Physiol*, X, p. 425, janvier 1927. — M. Irwin, *Proc. R. Soc. Exp. biol. Med.*, XXIV, p. 935, juin 1927. — E. Gellhorn, *Arch. f. Ges. Physiol.*, CCXVI, 1927, p. 220-233 et p. 249-252. — E.-F. Adolph, *J. Exp. Zoology*, XCVII, p. 162-178, 5 avril 1927. — B. Ephrussi et Neukomm, *C. R. Soc. biologie*, XCVI, p. 1193, 1196 et 1291, 31 mai 1927.

	DENSITÉ à 15° C.	VISCOSITÉ à 15° C.	TENSION SUPERFIC. en dynes.	CONDUCTIVITÉ en 10^{-4}.	TEMPÉRATURE de congélation.	RÉSIDU SEC	HÉMOLYSE en 20 min. p.' 100	ANALYSE CAPILLAIRE Coll. +	Coll. —	TRANSPORT ÉLECTRIQUE Coll. +	Coll. —	OSMOSE Coll. +	Coll. —
Eau distillée	1,0000	1,0000	73,00	0,076	0°		100	10,0	7,0	0	0	0	0
Solution physiologique 8 p. 1000	1,0045	0,8880	73,21	15,22									
Bicarbonate de soude isotonique à 17,5 p. 1 000	1,0164	0,8571	74,17	23,13									
Sérum humain	1,0276	2,0000	67,81	1,11	—0°,552		0						
Royat S. Velléda	1,0003	1,0000	73,81	3,7	—0°,085	0,2740	50	— 0,7	0	0	0	1,5	0,7
— S. César	1,0037	0,7285	74,85	32,2	—0°,165	2,8577	20	— 2,4	+ 0,3	+ 0,3	+ 8,0	4,5	4,0
— S. St-Marc	1,0063	0,7904	76,34	58,2	—0°,375	4,4741	0	— 3,3	+ 0,5	+ 3,0	+ 6,0	5,0	0,5
— S. St-Victor	1,0064		76,21	59,6	—0°,385	4,7829	0	— 3,7	+ 0,5	+ 12,0	+ 8,2	5,2	1,5
— S. Eugénie	1,0069	0,7904	76,15	55,1	—0°,243	5,6230	0	— 4,3	+ 1,0	+ 3,0	+ 2,5	5,8	1,6
— S. Eugénie privée de CO^2	1,0051	0,9892	73,85	54,0	—0°,121								

On constate qu'en effet ces Eaux sont cryoscopiquement très hypotoniques et, malgré cela, les plus denses d'entre elles n'ont qu'un pouvoir hémolytique très faible. Autrement dit, la résistance globulaire y apparaît anormalement forte, par rapport à l'abaissement de la température de congélation.

L'explication proposée par Kopaczewski est toute physique. Elle repose sur les mesures qu'il a faites de la tension superficielle, de la viscosité et surtout de la charge électrique des micelles colloïdales ou du liquide intermicellaire, mesures rapportées dans le tableau.

Kopaczewski en infère, sans aucune expérience personnelle à l'appui, que l'introduction de ces Eaux directement dans les veines, tout en n'étant pas nocives pour les globules, va provoquer un choc par floculation, autrement dit par rupture de l'équilibre colloïdal (ou micellaire).

Aussi bien, après ces savantes considérations, la question demeure entière. L'hypothèse d'une action floculante de ces Eaux ne repose sur aucune expérience directe, qui seule pourrait établir le fait.

Au contraire, en mettant des globules rouges de mouton à 1 p. 30 dans les Eaux minérales de Saint-Mart, Saint-Victor et Eugénie, et en constatant que ces globules résistent dix et vingt minutes, Kopaczewski confirme purement et simplement les faits déjà avancés par Billard et Ferreyrolles, et par Fleig, et je vais essayer d'en proposer une explication d'ordre chimique.

Le fait à expliquer se résume de la façon suivante, sous forme d'une expérience cruciale. Introduisons dans les deux petits tubes à essai quelques gouttes de sang. L'un des tubes contient une eau minérale possédant un point cryoscopique à — 0°,230 ; l'autre une solution de NaCl chimiquement pur, à un taux tel que la température de congélation est la même. Il y a hémolyse dans le deuxième tube, et conservation des globules dans le premier.

Une première conclusion se dégage au point de vue de l'hydrologie générale : on ne peut juger en général des propriétés biologiques d'une Eau minérale sur la seule détermination de ses coefficients physico-chimiques ; et, en particulier, il faut renoncer à considérer comme « biologiquement hypotonique » une Eau minérale dont le point cryoscopique correspond à celui d'une solution artificielle de NaCl dont le taux est assez faible pour provoquer l'hémolyse. Autrement dit, la détermination cryoscopique de la concentration moléculaire est incapable de préjuger des qualités hémolysantes d'une Eau minérale. Une Eau minérale physiquement hypotonique se révèle être « biologiquement isotonique » ; il faut donc renoncer à la classification actuelle en Eaux minérales isotoniques, hypo et hypertoniques, basée sur la seule détermination de la température de congélation, et refaire cette classification d'après la manière dont se comporte *in vitro* chaque Eau minérale vis-à-vis du globule rouge, en se référant de préférence au globule humain.

Une question subsidiaire se pose : pourquoi une Eau minérale conserve-t-elle le globule, bien que sa concentration moléculaire, mesurée par les méthodes physiques, soit assez basse pour

la rendre théoriquement hémolysante? On sait que les esprits sont actuellement partagés entre deux conceptions contradictoires concernant la surface limitante du globule rouge. Selon l'opinion classique d'Overton, le globule est entouré par une *membrane lipoïdique*. Les physico-chimistes modernes, et notamment le professeur Mayer (du Collège de France), nient l'existence de cette membrane ; ils pensent que le contenu du globule ne se mêle pas au plasma parce que des forces électroniques s'y opposent, et la surface limitante de la masse globulaire n'est point une membrane, mais un champ de forces, une cuirasse purement dynamique. Selon Roffo et de Giorgi, la charge électrique du globule rouge est négative. L'eau minérale apporte-t-elle des charges électroniques répulsives? C'est possible, mais nous ne savons rien de précis à cet égard. Par contre, partisans et adversaires de la membrane d'Overton se rencontrent sur un point capital : *les lipoïdes du globule rouge constituent sa principale défense contre l'hémolyse, et il nous reste à voir comment les Eaux minérales peuvent agir sur ces lipoïdes.*

Mayer et Schaeffer (*J. de physiol. et pathol. génér.*, t. XVI, 1914, p. 1-28) ont exposé comment la teneur en lipoïdes des hématies, et en particulier le rapport lipocytique : $\frac{\text{cholestérine}}{\text{acides gras fixes}}$ leur apparaissait d'importance primordiale dans le phénomène de l'hémolyse, dans lequel l'imbibition des colloïdes représente pour eux le mécanisme essentiel, sinon unique.

En étudiant les conditions de l'hémolyse expérimentale par l'hématoporphyrine en présence de la lumière, et par la digitonine, MM. René Fabre et Simonnet (*Annales de Physiologie*, t. II, 1926, p. 389-407) sont amenés à reconnaître qu'en effet la résistance globulaire est proportionnelle à la teneur en cholestérine. Rappelons que la digitonine, qui rentre dans le groupe des saponines, possède la propriété de décomposer la cholestérine en donnant une combinaison insoluble.

Rappelons de plus les constatations *in vitro* de Brinkmann et Van Damm (*Biochem. Zeitschr.*, CVIII) dans lesquelles la cholestérine joue évidemment un rôle protecteur contre l'hémolyse. Si les évolutions de la résistance globulaire en clinique ne suivent pas toujours une marche parallèle à celle de la teneur du sérum en cholestérine (1), cela prouve que d'autres facteurs peuvent intervenir ; d'ailleurs, c'est la cholestérine *intraglobulaire* qui agit, beaucoup plus que la cholestérine extraglobulaire ou sérique.

Une autre preuve du rôle essentiel des lipoïdes réside dans le fait que la substance cérébrale inhibe l'action hémolytique du sérum d'anguille, fait récemment mis en lumière par Y. Mitomo, *Tohoku J. Exper. med.*, t. VIII, février 1927, p. 324-326.

Aussi bien, que l'on admette avec Overton ou que l'on rejette avec André Mayer l'existence d'une membrane lipoïdique autour du globule rouge, on est nécessairement amené à conclure que :

Les Eaux minérales qui, bien que cryoscopiquement hypotoniques, ne sont pas hémolytiques, contiennent nécessairement un « quelque chose » qui protège le globule rouge contre l'imbibition. Ce quelque chose réside *non pas dans la richesse en molécules ou tension moléculaire* mesurée par la température de congélation, mais *dans la qualité des ions et leurs propriétés biologiques*. En l'état actuel de nos connaissances, nous ne voyons (avec Billard) que les ions bivalents et plurivalents qui puissent, s'unissant avec les lipoïdes du globule rouge, les renforcer, les cuirasser (sans les détruire) en se combinant sous forme de savons.

C'est d'ailleurs à de semblables actions saponifiantes des Eaux minérales sur les lipoïdes de l'organisme que Billard attribue, non sans des arguments de toute première valeur, le pouvoir désensibilisateur sur les animaux anaphylactisés, et le pouvoir anagotoxique sur certaines toxines comme la toxine tétanique, diphtérique, le pouvoir phylactique (Voy. *C. R. Soc. biologie*, 1926 et 1927).

L'ensemble de ces notions nouvelles constitue la conception « lipoïdique » de l'action des Eaux minérales ; M. Billard, qui a le mérite de l'avoir enfantée, l'exposera à son temps et lieu, et mieux que nul autre.

On voudra bien se reporter aux récentes publications de Billard (2) pour prendre plus complète connaissance de la théorie lipoïdique de cet auteur, si neuve et intéressante, sur le mode d'action des Eaux minérales. Pour nous en tenir à la seule question de la conservation des érythrocytes dans les eaux cryoscopiquement hypotoniques, nous trouvons déjà une confirmation de ses vues dans une fort récente publication allemande, celle de

(1) Par exemple chez la femme en fin de grossesse, après l'accouchement, et le nouveau-né (Cf. HORNUNG, *Deutsch. med. Wochenschr.*, p. 1847, 29 octobre 1926).

(2) BILLARD, in *Journal médical français*, 1920 et 1922 ; Pouvoir anagotoxique de quelques Eaux minérales d'Auvergne sur certaines neurotoxines (*Presse médicale*, 26 janvier 1927) : Phylaxie non spécifique, phylaxie par certaines Eaux minérales (in *Progrès médical*, 14 mai 1927).

Harpuder (*Klin. Wochenschr.*, 1926, n° 49). L'auteur a étudié, dans le laboratoire de Fresenius, les propriétés biologiques de l'Eau de Wiesbaden, dont le point cryoscopique est — 0°,38, par comparaison avec un milieu optimum qui fut dans la circonstance le sérum de Ringer. Il y étudie notamment la résistance des érythrocytes à divers agents hémolytiques et notamment à la saponine, qui agit électivement sur les lipoïdes du globule. Il constate qu'en ajoutant 0cc,4 de solution à 2 p. 1 000 de saponine à 10 centimètres cubes d'eau, les globules humains résistent mieux dans l'Eau minérale que dans le Ringer. De même vis-à-vis du chloroforme, substance lipo-soluble. S'il ajoute à 10 centimètres cubes d'eau, 0cc,2 de chloroforme et 0cc,2 de globules humains, l'hémolyse complète se fait attendre trente minutes dans le Ringer et quarante et une minutes dans l'Eau minérale. Force est donc d'admettre, nous semble-t-il, que les électrolytes de l'Eau minérale protègent les lipoïdes intraglobulaires ou ceux de la membrane périglobulaire contre les éléments hémolysants à nocivité élective sur ces lipoïdes.

L'imbibition et la perméabilité cellulaires dépendent non seulement de la concentration moléculaire, comme on l'avait cru trop exclusivement, mais de la nature des électrolytes, comme il ressort de l'expérimentation avec les Eaux minérales. Elle dépend encore de la concentration du milieu en ions hydrogène, de son p^H, comme l'ont montré quelques expérimentateurs et tout récemment MM. Ephrussi et Neukomm (*C. R. Soc. biol.*, 13 mai 1927, p. 1196) sur les œufs d'oursin dans l'eau de mer. Cette influence du p^H sur l'imbibition cellulaire reste à déterminer en ce qui concerne les Eaux minérales.

Billard a ouvert la question ici même l'an dernier, dans son article sur « le rhume des foins, fécondation monstrueuse » ; les recherches dans ce sens seront d'un grand appoint à l'Hydrologie médicale moderne.

***

L'étude de l'imbibition cellulaire ne nous a pas conduits au delà de la question de la perméabilité de l'enveloppe cellulaire à l'eau. La théorie classique de la semi-perméabilité de la membrane considérait que la paroi cellulaire n'est perméable qu'à l'eau et non aux électrolytes ; aussi bien tout contredit cette théorie dans la physiologie végétale : la formation de la sève par exemple ; l'étude des cendres dans les cellules de levure ; l'acidification progressive du milieu de culture par les moisissures qui excrètent une molécule aussi grosse que celle de l'acide oxalique, etc.

L'étude de l'imbibition cellulaire ouvre ainsi une question subsidiaire : celle de la perméabilité des parois cellulaires aux matières minérales. Ce problème s'imposera tôt ou tard en Hydrologie médicale. On pourra l'aborder par les analyses minutieuses de cendres fournies par des levures et des moisissures cultivées sur Eaux minérales acidifiées. Mais il importe, pour ces recherches, de posséder une compétence que je regrette de ne point avoir acquise en chimie.

En ce qui concerne le globule rouge, et ainsi que le fait remarquer Rudolf Mond (in *Pflügers Archiv*, 1927), d'après les recherches de Michaelis, les membranes à charge électro-négative ont une perméabilité élective pour les cathions ; les membranes à charge électro-positive sont électivement perméables aux anions, à condition que les pores de la membrane ne dépassent pas un certain diamètre. Pour Mond, les parois des érythrocytes posséderaient une charge positive, attendu qu'ils sont perméables surtout aux anions ; et en les chargeant en ions OH, on devrait pouvoir les rendre perméables spécialement aux cathions. En effet, des globules sanguins placés dans certaines concentrations riches en ions H deviennent imperméables aux anions et perméables aux cathions. Le taux limite se trouve entre $p^H = 8,0$ et $p^H = 8,3$, et concorde avec le point iso-électrique de la globine mesuré à $p^H = 8,1$ par Osato. On peut en conclure que l'enveloppe du globule rouge possède les propriétés d'une alcali-albumine, et se trouve constituée vraisemblablement par de la globine. Il semble bien que l'étude de la perméabilité des érythrocytes aux divers électrolytes des Eaux minérales donnera des résultats positifs.

***

L'étude de la perméabilité cellulaire aux Eaux minérales ne constitue, après tout, qu'un des chapitres afférents aux notions que peuvent apporter les méthodes de la physiologie cellulaire à l'Hydrologie médicale.

Une cellule se nourrit, et pour cela il lui faut entretenir avec le milieu extérieur un échange d'eau et d'électrolytes, et le présent article n'est pas sorti de ce sujet, qui pourra être creusé bien davantage. La cellule respire, grâce à des échanges gazeux avec le milieu extérieur, et voilà un chapitre tout nouveau qui s'ouvre en Hydrologie expérimentale à la sagacité des chercheurs.

La cellule sécrète des ferments solubles qui lui

permettent non seulement de digérer ses aliments, mais encore de fixer l'oxygène et de brûler ses déchets ; les Eaux minérales exercent-elles une action activante ou paralysante sur l'activité de ces ferments? A cette question du pouvoir zymosthénique des Eaux minérales, inaugurée par Courbin, j'ai consacré de longues recherches et plusieurs publications, presque toujours en collaboration avec M. Lœper ou avec V. Aubertot.

Enfin les cellules se multiplient. Les Eaux minérales peuvent-elles influer d'une façon favorable ou défavorable sur la prolifération cellulaire? Billard a le premier entrepris l'étude de cette question du pouvoir qu'il nomme « agocytique » et « anagocytique », et en collaboration avec V. Aubertot, je l'expose dans un article récemment remis à la *Presse médicale*.

On le voit, si les recherches expérimentales en Hydrologie médicale n'ont pas emprunté depuis longtemps les voies et méthodes de la physiologie cellulaire, elles en ont cependant abordé déjà trois grands chapitres, et à propos de chacun d'eux les faits recueillis commencent à prendre corps. Il n'est pas exagéré de faire remarquer que le mérite et l'initiative paraissent en revenir à des auteurs français.

Ainsi que le disait dans son toast au banquet de clôture du Congrès d'hydrologie (Lyon, octobre 1927) notre ami le Dr Fortescue Fox (de Londres), président-fondateur de notre Société internationale d'hydrologie médicale, en parlant des efforts faits en France pour étudier scientifiquement les propriétés biologiques et l'action thérapeutique des Eaux minérales : « Nulle part les recherches expérimentales pour élucider ce problème n'ont été poussées plus activement et plus profondément. »

SOUFRE THERMAL ET SYPHILIS

PAR

Henri FLURIN et **Louis G. BLANC**
(de Cauterets) (d'Aix-les-Bains)
Anciens internes des hôpitaux de Paris.

Ce titre peut paraître un peu vieillot et suranné à nombre de médecins qui, ayant assisté à la transformation des méthodes de traitement de la syphilis, se croiront reportés à l'époque où le mercure était l'unique arme dont disposait la thérapeutique antisyphilitique.

Mais si le mercure, pour reprendre l'expression imagée du Professeur Gaucher, « est encore debout » et si l'action adjuvante du soufre dans son utilisation conserve toute sa valeur, il faut bien reconnaître aussi que les indications du soufre thermal se sont élargies. Non seulement il est d'un appoint utile à la bismuthothérapie, mais encore tous ceux qu'intéresse la médication arsénobenzélique cherchent à trouver dans l'association du soufre à l'arsenic une meilleure activité thérapeutique de ce dernier.

D'autre part, tant en France qu'à l'étranger, les cliniciens ont tourné leur attention de façon plus méthodique sur cette question essentielle du métabolisme du soufre, et bien que de nouvelles recherches actuellement à l'étude ne soient pas encore publiées, nous savons que chez le syphilitique l'inventaire des déchets sulfurés urinaires apporte des renseignements fort intéressants, qui contribuent à éclairer cette question si obscure des destinées du soufre protéique dans l'organisme. Aussi avons-nous le droit de nous demander si la cure sulfurée elle-même n'a pas une indication nette dans la syphilis. Il ne faudrait pas nous faire dire que la valeur du soufre puisse être en rien comparée à celle du mercure, de l'arsenic ou du bismuth ; nous lui reconnaissons pourtant une valeur propre, qui non seulement existe, grâce à son association avec ces médicaments, mais encore mérite d'être étudiée à part, puisqu'elle s'adresse aux intoxiqués, aux déminéralisés, aux « désulfurés » que sont les syphilitiques.

Par suite des problèmes qu'elle pose, cette question nous paraît d'importance et nous étudierons successivement : 1° les cures sulfurées adjuvantes des traitements spécifiques ; 2° les cures sulfurées dans la syphilis proprement dite.

Nous ne citerons que pour mémoire la conception du traitement sulfuré envisagé comme moyen

de diagnostic de la syphilis : la *cure d'épreuve*, sorte de sigma-réaction qui aurait permis de juger de la guérison d'un malade par la qualité des réactions cutanées consécutives au traitement thermal, a été complètement abandonnée. Le « jugement des eaux » n'a donc plus qu'un intérêt historique, et nous ne ferons que signaler les observations de Bergeron et Jouffray, dans lesquelles l'emploi combiné du mercure et du soufre colloïdal a permis de rendre positive une réaction de Bordet-Wassermann antérieurement négative, de réactiver biologiquement la réaction.

1° **Cures sulfurées adjuvantes des traitements spécifiques.** — A. **Cures sulfurées et mercure.** — Ce médicament, dont l'étoile avait pâli depuis l'introduction des méthodes nouvelles de chimiothérapie spécifique, reprend progressivement une place importante dans la thérapeutique. Une réaction se dessine contre l'emploi exclusif des médications nouvelles ; les traitements mixtes reviennent en faveur et sont de plus en plus employés dans les cures prolongées.

En particulier, toute une école l'utilise dans les traitements de consolidation, alors que les traitements d'attaque sont conduits à l'aide de l'arsenic et du bismuth : « Tout ce qui est acquis par le mercure est définitivement acquis » (Sabouraud).

C'est à un de ses sels solubles, le cyanure, que les oculistes s'adressent de préférence dans toutes les lésions oculaires à évolution lente ou rapide, et toutes les expériences faites pour le remplacer ont démontré sa supériorité indéniable dans ces accidents.

Tous les malades ne peuvent supporter l'arsenic et nombreuses actuellement sont les observations d'arsénico-résistance. Cette question, d'un très grand intérêt pratique, est à l'ordre du jour et il est difficile de dire si l'intolérance à l'arsenic ou l'insuffisance thérapeutique de ce sel chez certains sujets peut être attribuée au médicament lui-même, ou à des réactions particulières du terrain.

Le nombre des syphilitiques de cette classe est plus considérable qu'on ne l'avait cru au début ; il en est d'autres dont les réactions aux injections de sels arsenicaux ou bismuthiques, sans atteindre une tournure dramatique, sont néanmoins suffisamment importantes pour faire redouter la continuation de ces traitements : quelle qu'en soit la gravité, les chocs qu'accuse l'organisme rendent prudents les thérapeutes. Là encore, le mercure reprend toute sa valeur.

Il aurait été d'ailleurs fâcheux de voir écarter ou dédaigner cet admirable médicament dont le champ d'action est si vaste ; son rôle est heureusement loin d'être terminé et nous partageons entièrement l'avis de Clément Simon qui a pu dire : « Si l'on veut se souvenir que les combinaisons minérales de l'arsenic ont des effets beaucoup moins actifs que les combinaisons minérales du mercure, tout en étant beaucoup plus toxiques, et que, au contraire, les composés organiques de l'arsenic ont une supériorité sur les mêmes combinaisons minérales mercurielles ; il est permis de penser que le mercure trouvera sa suprématie quand un chimiste de génie saura refaire, en le prenant pour base, les séries de combinaisons organiques qui ont abouti à la découverte des arsénobenzènes. »

L'association des cures sulfurées et du mercure, notion absolument classique, mérite d'être étudiée à différents points de vue.

Les eaux sulfurées agissent sur l'utilisation et L'ÉLIMINATION DES COMPOSÉS MERCURIELS. Et ceci est surtout vrai pour les composés insolubles, calomel ou huile grise, qui ne doivent pas être utilisés d'une façon massive, mais, au contraire, progressivement. C'est sur ce principe même de l'utilisation lente qu'est basée la méthode des injections insolubles.

Le mercure, dans certains cas, s'élimine d'une façon intermittente et irrégulière. Il est facile de s'en rendre compte en le recherchant dans l'urine des malades ; l'élimination mercurielle fait un jour défaut pour reparaître le lendemain, peut être supprimée pendant une longue période pour apparaître à nouveau sans cause appréciable, et il est impossible d'établir aucune loi dans ces variations.

Elles ne sauraient être attribuées à une plus ou moins grande perméabilité rénale à l'hydrargyre. Quand celui-ci ne passe pas dans les urines, c'est qu'il reste à l'état de corps étranger inattaqué et inutilisé en un point de l'organisme qui est en général le point d'introduction.

Le médecin est alors placé dans un véritable dilemme. Poursuit-il le traitement mercuriel, il risque, en ajoutant de nouvelles quantités de mercure à celui qui est déjà immobilisé, d'exposer son malade, au moment où se produira la crise d'absorption, à une intoxication mercurielle qui peut être fort grave. Suspend-il le traitement mercuriel, il n'est plus armé contre l'évolution des accidents syphilitiques.

L'action des eaux sulfurées est alors manifeste. De nombreuses expériences réalisées soit à l'hôpital Saint-Louis (Desmoulières, Chatin, Bertier, Flurin), soit dans les stations thermales (Clément Simon, Ameuille), ont pu démontrer cette action presque expérimentalement. En suivant les courbes d'élimination dans l'urine, ces auteurs ont constaté qu'un grand nombre de malades saturés de

mercure n'en éliminaient que des quantités insignifiantes lorsqu'aucune thérapeutique adventice n'était instituée, et que parallèlement l'état de leurs lésions restait stationnaire. Au contraire, sous l'influence d'une cure de boisson d'eau sulfurée, en même temps que le mercure se mobilisait dans l'organisme et s'éliminait par les urines, les lésions se modifiaient très rapidement.

Et nous comprenons ainsi comment, dans certains cas, les traitements mercuriels seuls ne donnent aucun résultat, alors qu'une cure hydrominérale sulfurée, dirigée parallèlement ou immédiatement après, semble très efficace. C'est que, tout simplement, l'eau sulfurée a remis en circulation sous une forme utilisable les composés mercuriels accumulés dans l'organisme.

Les eaux sulfurées permettent d'instituer un traitement mercuriel intensif. — Quelques malades sont très sensibles au mercure, et le traitement mercuriel doit souvent être interrompu à cause d'accidents hydrargyriques tels qu'une stomatite, une entérite avec ténesme, un érythème scarlatiniforme, etc.

Les eaux sulfurées effacent les susceptibilités individuelles à l'égard du mercure. Dans les stations sulfurées, la stomatite mercurielle est presque inconnue.

Nous pouvons, avec cet adjuvant précieux qu'est le soufre thermal, arriver à des doses hydrargyriques qui, sans lui, seraient dangereuses et impossibles. Les doses, par exemple, de 6 centigrammes de benzoate de Hg, ou de biodure de Hg, de 2 à 3 centigrammes de cyanure de Hg *pro die* donnent d'excellents résultats thérapeutiques sans qu'il y ait à noter aucun accident toxique.

Les eaux sulfurées guérissent les accidents de l'hydrargyrisme, dont le plus fréquent est sans contredit la stomatite. Un malade en cours de traitement vient-il à présenter quelques points de gingivite, la coutume a prévalu d'interrompre immédiatement tout traitement mercuriel et d'attendre, en se contentant de soins locaux, la guérison des accidents de la bouche. Or, non seulement les eaux sulfurées guérissent la stomatite, mais elles permettent la continuation du traitement hydrargyrique.

Comment le soufre agit-il dans l'organisme sur les composés mercuriels ? — Comment pouvons-nous expliquer que les eaux sulfurées permettent de mercurialiser le syphilitique, de lui faire supporter sans danger un traitement intensif, et de guérir les accidents de l'hydrargyrisme?

Nous savons, depuis les travaux de Voit, Overberk et surtout de Desmoulières, à l'hôpital Saint-Louis, que tous les sels de mercure, quel que soit leur mode d'introduction, se combinent au chlorure de sodium et aux albumines des liquides et tissus de l'organisme pour former des chloro-albuminates de mercure insolubles qui ont besoin, pour être solubilisés, d'un très grand excès desdites albumines. Or, les eaux sulfurées produisent très facilement cette redissolution, par elles-mêmes (l'expérience peut être faite *in vitro*) et en augmentant la puissance solubilisatrice des albumines vis-à-vis du mercure. C'est cette activité de dissolution qui explique comment le mercure, introduit dans le milieu intérieur, y est plus rapidement absorbé en cas de sulfuration de ce dit milieu et y circule sous une forme plus assimilable.

B. **Cures sulfurées et bismuth.** — Cette question n'a pas encore été suffisamment étudiée au point de vue du laboratoire ; il serait à souhaiter que des expériences fussent entreprises, analogues à celles que Desmoulières a réalisées pour le mercure ; on peut préjuger de leurs résultats en se rappelant les analogies chimiques qui unissent ces deux corps.

Mais, cliniquement, cette action est indubitable. De nombreuses observations ont déjà été publiées : Bouteiller à Uriage, Salles à Luchon, Flurin à Cauterets, ont pu en faire état dans leurs publications. L'un de nous (L.-G. Blanc) a pu observer en particulier plusieurs malades chez qui le traitement bismuthique mal toléré (grippe bismuthique ou stomatite) a, au contraire, pu être suivi dans toute sa rigueur, grâce à l'adjonction d'eau sulfurée en ingestion et en pratiques balnéaires ; dans ces cas, l'action du soufre thermal sur le bismuth paraît absolument comparable à celle qu'il possède sur l'hydrargyre.

Ces faits sont à rapprocher de la communication de Galliot à la Société de médecine de Paris (février 1926). Cet auteur, ayant eu dans sa clientèle de dispensaire plusieurs cas de collections bismuthiques avec gonflement et tension à la suite d'injections intramusculaires, fut obligé d'en faire opérer plusieurs ; mais ayant eu l'idée de prescrire à ces malades du soufre colloïdal, il vit les accidents s'amender très rapidement sans nécessiter d'intervention chirurgicale.

Legrand, à la même séance, signale qu'ayant ordonné des bains sulfureux dès l'apparition de collections bismuthiques intramusculaires, il n'a eu qu'à se louer de cette pratique.

Enfin, les tentatives faites pour utiliser par voie intramusculaire un hydroxyde de bismuth en milieu soufré ont été interrompues immédiatement, car dès les premières injections apparaissait un liséré gingival marqué, accompagné de

grippe bismuthique. Galliot en conclut que l'adjonction du soufre favorise une assimilation trop rapide du bismuth.

Il est donc légitime d'attirer l'attention des cliniciens sur l'importance que peut avoir dans certains cas l'emploi des eaux sulfurées pour faire supporter une cure bismuthique mal tolérée.

2° **Cures sulfurées dans la syphilis proprement dite.** — Les eaux sulfurées ont-elles par elles-mêmes une action sur la syphilis? D'anciens auteurs l'admettaient à une période où d'ailleurs ils ne connaissaient pas de médication spécifique. A l'heure actuelle, nous ne possédons aucune donnée sur l'action directe du soufre sur la syphilis.

Cependant l'action bactéricide du soufre étant bien connue, a donné lieu à de nombreuses recherches, dont certaines sont en cours, pour trouver une forme de son utilisation dans l'attaque du tréponème. Et ce métalloïde a pu être introduit électivement dans un certain nombre de médicaments employés récemment, tels : le sulfarsénol, le sigmuth, et particulièrement l'intramine, ce dérivé soufré de la série benzénique (Mac Donagh).

Là ne se borne pas l'utilisation du soufre thermal dans les manifestations de la syphilis.

L'état général du syphilitique, faisant abstraction du tréponème, mérite aussi d'être étudié, d'être traité ; ces malades sont des anémiés, des déminéralisés.

L'anémie, dans ces cas, consiste en une diminution légère des globules rouges, mais avec une leucocytose notable (Biagansky, Dominici, J. Monod). C'est le premier phénomène en date, c'est également le dernier à rétrocéder : le nombre des mononucléaires est augmenté par rapport à celui des polynucléaires, ceux-ci étant du reste augmentés à un point de vue absolu. Il existe parfois de l'hémoglobinurie paroxystique liée à une diminution de résistance au froid des hématies : Ph. Pagniez a constaté aussi et d'une façon nette une tendance générale du sang vers l'hypochromie, l'hypoglobulie.

La cachexie du syphilitique, et sous ce nom nous entendons l'état de déminéralisation dans lequel il se trouve, est surtout marquée dans les premières périodes de son affection ; la toxi-infection qui en résulte subit la loi commune de toutes les infections, elle exerce son influence sur la nutrition dont elle détermine un ralentissement général (Gaucher et Crouzon). Le début de l'infection se manifeste par une diminution considérable de l'urée excrétée, et ce phénomène se poursuit pendant un temps assez long. Le coefficient de déminéralisation est toujours élevé. Cette déminéralisation porte sur la plupart des substances minérales des tissus : le chlore, la soude, la potasse, la chaux et surtout le soufre. Les coefficients sulfurés urinaires sont profondément modifiés dans leur rapport, et l'on conçoit l'action utile que peut avoir le soufre thermal, soit par son action de résulfuration, soit par le coup de fouet qu'il apporte à l'activité nutritive en général.

Et c'est là que nous devons faire intervenir un autre facteur qui a bien son importance. Le syphilitique, comme le dit Bory, est un malade aussi bien « moral que physique », il a besoin de changer de milieu pour éviter l'obsession de son état : la distraction que pourra lui apporter un séjour dans une ville de cure où son état de mal physique pourra être utilement soigné, ne pourra qu'influencer favorablement son état de mal moral.

La vie au grand air, l'exercice, l'absence de préoccupations immédiates l'aideront à reprendre l'équilibre physiologique qui lui fait défaut.

Et pour cela, il devra être dirigé, non dans une ville de cure comme il en existe surtout à l'étranger, qui se sont presque exclusivement spécialisées dans cette thérapeutique, mais au contraire dans une station thermale sulfurée dont les indications principales se rattachent au traitement d'affections respiratoires, dermatologiques, rhumatismales, etc. Sous le couvert d'une de ces affections, le syphilitique pourra suivre son traitement, associé ou uniquement sulfuré, avec toute la rigueur désirable, mais aussi avec toute la discrétion qui lui conviendra.

En résumé, le soufre thermal a conservé toute la valeur que lui avaient attribuée les anciens cliniciens dans le traitement de la syphilis. Son importance comme adjuvant du mercure n'a pas diminué ; son association à l'arsenic et au bismuth paraît nettement influencer les traitements par ces substances. Enfin, son rôle peut être personnel dans la syphilis elle-même ; sans vouloir dire qu'il agit directement sur le tréponème, son action n'en est pas moins utile sur certaines manifestations syphilitiques.

LA PLACE DES CURES THERMALES DANS LA THÉRAPEUTIQUE GÉNÉRALE DE L'ASTHME

PAR

J. GALUP (du Mont-Dore)

Ancien interne des hôpitaux de Paris.

Le temps n'est plus, où une sorte de cloison étanche séparait la médecine thermale de la médecine tout court, où le praticien ne laissait guère aux cures hydro-minérales que les cas désespérés ou rebelles à tout autre traitement, tandis que l'hydrologue, tenant les eaux pour une panacée, leur attribuait, sans le secours, pour ainsi dire, d'aucune association thérapeutique, une action parfois presque miraculeuse. Des recherches cliniques plus objectives et plus impartiales, s'aidant des ressources du laboratoire, ont fait justice de ces errements. Et, à l'heure actuelle, la crénothérapie ne saurait plus apparaître à personne comme un mode de traitement exceptionnel et indépendant de tous autres. Reste, *pour chaque état morbide ressortissant à des cures hydro-minérales, à évaluer, avec le plus de précision possible, le rôle qui revient à celles-ci dans la thérapeutique générale de ces états*. C'est ce que nous allons tenter pour l'asthme.

***

A propos de l'asthme, tel auteur écrit, de nos jours encore : « Les cures en stations thermales ont parfois quelques indications. Je ne repousse pas la cure de plein air qu'offrent la Bourboule et le Mont-Dore, à la condition que les eaux y aient la place accessoire. » Et tel autre : « J'obtiens les guérisons les plus rapides chez les personnes à qui leur situation de fortune ne permet pas d'aller aux eaux... Je ne crois à aucune action favorable directe de ces stations sur l'asthme. » A l'opposé de ces opinions... négatives, certaine ville d'eaux spécialisée se qualifie, il est vrai, de « Providence des asthmatiques ».

Le traitement hydro-minéral de l'asthme ne nous paraît comporter, en réalité, « ni cet excès d'honneur, ni cette indignité ».

***

En dehors de l'empirisme, toute thérapeutique rationnelle et efficace d'un état morbide repose sur la connaissance de sa pathogénie. C'est en sachant quelles sont et comment elles agissent que l'on peut combattre des influences nocives.

Or, l'asthme est un type d'état morbide à facteurs pathogéniques multiples, — facteurs qui s'enchaînent et sont sous la dépendance les uns des autres. Pour notre part, nous estimons, à son égard, que les théories anciennes et les modernes, loin de s'opposer, se complètent ; et nous avons proposé le schéma suivant, dans lequel le mécanisme producteur des accidents est suivi pas à pas, du milieu extérieur aux voies respiratoires, en ses diverses modalités possibles (ce qui ne veut pas dire, d'ailleurs, réalisées toutes dans chaque cas particulier) :

a. Des causes, en général exogènes, sont à l'origine des accidents. Ce sont, ou des actions chimiques, ou des influences physiques. Par leur répétition, certaines d'entre elles paraissent même pouvoir contribuer à la constitution préalable d'un terrain favorable.

b. Les influences physiques sont reçues par la peau. Les substances chimiques pénètrent dans l'organisme par la voie respiratoire ou par la voie digestive, des insuffisances fonctionnelles empêchant dans ce dernier cas les diverses opérations physiologiques, qui rendraient la plupart d'entre elles inoffensives ou empêcheraient leur pénétration.

c. Dans l'intimité des plasmas, les causes précédentes déclenchent des « chocs », qui consistent dans un déséquilibre des éléments colloïdaux constituants. Des conditions organiques particulières favorisent la production des chocs, et même, en général, lui sont nécessaires.

d. Le choc se répercute sur le système nerveux végétatif, dont il rompt l'équilibre, à la faveur, en général, d'une instabilité préalable de cet équilibre ;

e. Enfin, la localisation sur l'appareil respiratoire des manifestations du choc paraît commandée par une lésion limitée de cet appareil.

En dehors de ces facteurs généraux du mécanisme producteur des accidents et du terrain, d'autres encore peuvent intervenir, mais à titre subsidiaire, en agissant sur ces facteurs généraux par des modes plus ou moins complexes. Ce sont :

L'hyperuricémie et l'hyperoxalémie, les influences endocrines et plus particulièrement thyroïdiennes, les troubles de la sensibilité surtout organique, les infections, l'état psychique.

Quant à la notion classique de diathèse neuro-arthritique, elle trouve son explication dans l'association de plusieurs des facteurs précédents.

L'efficacité des cures thermales dans l'asthme, reconnue d'abord par l'empirisme, nous paraît tenir précisément à ce que, de modes d'actions complexes, elles sont suceptibles de modifier à la fois plusieurs, voire la plupart de ces éléments pathogéniques. C'est ce qu'une série de recherches disséminées a démontré, en tout ou partie, pour les troubles hépatiques, pour le processus de choc, pour le déséquilibre neuro-végétatif, pour les adultérations de la muqueuse respiratoire ; c'est ce qu'il est permis, de par certaines constatations.

déjà faites, d'escompter qu'elles démontreront pour les intoxications urique et oxalurique et pour les troubles endocriniens. Nous n'insisterons pas sur ce sujet, que nous avons déjà traité ailleurs avec les développements qu'il comporte (1).

Et c'est en raison de ces modes d'action multiples que nous estimons, en toute conscience, que les cures thermales méritent dans la thérapeutique de l'asthme une place de choix et ont leur utilisation, pour ainsi dire, dans tous les cas. Est-ce à dire qu'elles peuvent à elles seules suffire, ne serait-ce que dans un nombre de cas réduit? On ne saurait le prétendre que s'il était possible de leur attribuer des guérisons totales et définitives. Or, telle ne nous paraît pas être la leçon des faits (pas plus pour ces cures, d'ailleurs, que pour toute autre médication). Sans parler des échecs, auxquels, comme toutes les méthodes, elles peuvent donner lieu, nous les voyons, même lorsqu'elles suppriment complètement les accès, ne produire ce résultat que pour un laps de temps plus ou moins limité ; et, dans d'autres cas, n'aboutir qu'à atténuer l'intensité des crises ou diminuer leur fréquence. Il est donc légitime et nécessaire de les associer à d'autres modes de traitement, soit d'action complexe comme elles-mêmes, soit d'action particulière sur l'un ou l'autre des facteurs pathogéniques.

Mais ces associations ne peuvent être d'un type uniforme. Les unes d'usage courant, les autres plus ou moins exceptionnelles, elles doivent varier avec le rôle ou l'existence même, différentes de leur côté suivant les cas, des facteurs pathogéniques. D'où la nécessité, dans chacun de ces cas, d'un diagnostic préalable des facteurs en jeu, dans la mesure du moins où le permettent nos moyens d'investigation, encore imparfaits sur bien des points.

Nous n'avons pas à développer ici les éléments de ce diagnostic. Le supposant établi, contentons-nous d'exposer, en les groupant autour des cures thermales et en cherchant à délimiter suivant les cas l'importance relative de celles-ci, les principales associations thérapeutiques, dont l'expérience nous a paru démontrer le bien-fondé, et également la pratique de ces associations, suivant qu'on les réalise en dehors de ces cures, — méthode ordinaire, — ou qu'on tente de les combiner à elles.

***

A. — Avec les eaux minérales, les *iodures*, et accessoirement les iodiques et l'iode, constituent le principal des traitements d'action complexe employés dans l'asthme.

Dans leur utilisation habituelle, par voie buccale, ces médicaments ont principalement une action locale sur le poumon : production d'hyperleucocytose, d'une part, et, d'autre part, activation de la circulation pulmonaire, qui résout les stases veineuses et les zones congestives, liquéfie les exsudats par hypersécrétion bronchique, augmente l'hématose ; — en somme, action sur l'emphysème et la bronchite chronique intriquées, plutôt que sur l'élément paroxystique, à caractères spasmodique et vaso-moteur, qui constitue essentiellement l'asthme lui-même. Cette action locale légitime l'association du traitement ioduré ou iodé aux cures thermales, en dehors de celles-ci, principalement dans les cas, et ils sont nombreux, où existe cette intrication. Mais, suivant la pratique générale des médecins thermaux, elle contre-indique par contre l'usage de ce traitement pendant les cures mêmes, son action locale risquant de contrarier l'action locale des eaux.

En dehors de celle-ci, des méthodes nouvelles attribuent à l'iode et aux iodures, dans certaines conditions et par voie d'injections sous-cutanées ou intramusculaires, des actions d'ordre général : action antichoc de l'iode associé aux peptones, suivant la méthode de Cantonnet ; — action sur la sensibilité de l'organisme aux protéines, sans doute par stimulation et régularisation de la sécrétion thyroïdienne, suivant la méthode, dite hormonale, de Pollitzer et Stolz. Ces méthodes sont trop nouvelles pour avoir encore fait leur preuve et, *a fortiori*, ne pouvons-nous préjuger de leur action, combinée à celle des cures thermales.

Quant à l'action du traitement ioduré sur les échanges et sur les éliminations de déchets toxiques, nous en parlerons plus loin.

B. — Derniers venus parmi les traitements de l'asthme, les *rayons ultra-violets* paraissent aussi à classer parmi ceux d'action complexe. En réalité, nous sommes peu fixés encore sur ce point. Si l'efficacité de cette méthode thérapeutique se confirme, il paraît évident que son association aux cures thermales ne saurait *a priori* présenter que des avantages, en dehors de ces cures et même à leur occasion. L'héliothérapie, que permet la situation de nos stations et l'époque des saisons d'eaux, n'est-elle pas d'ailleurs un premier pas vers l'actinothérapie?

C. — Nous arrivons maintenant aux méthodes dirigées contre un facteur pathogénique particulier. Dans cet ordre d'idées, une des plus impor-

(1) J. GALUP, Modes d'action de la crénothérapie dans l'asthme (*Presse médicale*, n° 30, 14 avril 1926, p. 466-469).

tantes associations thérapeutiques, et surtout hygiéniques, que comportent les cures thermales anti-asthmatiques, consiste dans la *suppression*, aussi complète que possible, *des causes exogènes provocatrices* et dans le *traitement des conditions qui favorisent la réception par l'organisme des agents nocifs.*

Dans nombre de cas, il s'agit de protéines alimentaires, introduites par voie digestive. Si l'interrogatoire ou des examens spéciaux révèlent l'action spécifique de l'une ou de quelques-unes d'entre elles, il est bien évident que des suppressions électives s'imposent. Mais le plus souvent, il faut le reconnaître, il n'en est pas ainsi et l'on ne peut qu'incriminer en bloc ces protéines et, tout au plus, celles de l'alimentation carnée plus spécialement. C'est alors le régime hypo-azoté qu'il faut prescrire, strict parfois durant un temps limité (c'est-à-dire exclusivement lacto-fruito-végétarien), prolongé ensuite, ou établi d'emblée, sous une forme plus ou moins mitigée.

Quant aux conditions qui favorisent la pénétration dans l'organisme des protéines alimentaires insuffisamment désintégrées, ce sont des états pathologiques, ou du tractus gastro-intestinal, ou du foie. Contre ces derniers, c'est encore au régime hypo-azoté, régime de repos hépatique, qu'il faut recourir ; contre les premiers, c'est le régime spécial des dyspeptiques qui convient, tel que G. Leven, en particulier, en a montré l'importance dans le traitement de l'asthme.

Dans les cas où ces régimes alimentaires spéciaux sont utiles, ils le sont, sans contredit, au cours même des cures thermales, dont ils ne peuvent que favoriser l'action. Et il ne dépend certes pas du corps médical des stations spécialisées qu'ils ne soient plus exactement appliqués dans les hôtels. A défaut d'une organisation de tables de régimes, telle que ceux-ci devraient, sans exception, en comporter, la pension de famille ou l'appartement particulier peuvent donc avoir leur indication, au moins pour certains malades. Mais c'est surtout en dehors des cures thermales que les régimes alimentaires s'imposent pour toute une catégorie d'asthmatiques, et l'obligation en doit être pour eux de durée prolongée, voire parfois illimitée.

Aux régimes alimentaires spéciaux certaines médications peuvent être adjointes, les unes du tube digestif, les autres du foie. Il n'y a rien là de spécial au traitement de l'asthme, et nous n'y insisterons pas. Signalons seulement que d'excellents effets sont obtenus à Vichy de la diathermie du foie combinée à la cure thermale, en particulier dans des cas d'intolérance aux eaux, et exprimons le regret que des obstacles d'ordre administratif, — apathie ou mauvais vouloir? — nous aient empêché jusqu'ici de faire l'essai de cette association thérapeutique au cours des cures thermales anti-asthmatiques.

Régimes alimentaires spéciaux et médications adjuvantes ne sont cependant utiles ni favorables à tous les asthmatiques, contrairement à l'opinion un peu simpliste de certains auteurs. Dans certains cas, les causes provocatrices sont des substances, protéiques ou non, pénétrant par la voie respiratoire, et ce qu'il convient alors d'éviter aux malades, ce sont les conditions défavorables d'habitat, de logement, etc., en rapport avec une viciation de l'air par les substances en question. Dans d'autres cas, il s'agit d'influences physiques, agissant vraisemblablement par l'intermédiaire du système sensitif de la peau ou de certaines muqueuses, — conditions climatiques, météorologiques, etc., — souvent d'ailleurs mal définies et paraissant sujettes à des variations individuelles, ce qui fait que les conseils du médecin ne peuvent être qu'approximatifs et doivent fréquemment céder le pas à l'expérience des malades. Quoi qu'il en soit, les précautions hygiéniques de cet ordre jouent un rôle particulièrement important pendant la période de transformation de l'organisme par les cures thermales, période qui doit s'étendre en général sur plusieurs années et, en moyenne, sur trois. Au cours même des cures, il est évident que l'on n'a pas le choix de l'habitat et que le malade est tenu de résider au voisinage même des sources. Dans le cas de rhume des foins, intervient par contre l'importance de l'époque du traitement, la plus favorable étant, pour le Mont-Dore en particulier, la saison précoce des derniers jours de mai, où la floraison des graminées n'est pas encore accomplie à une altitude d'environ 1 000 mètres. Après les cures, un repos d'une quinzaine de jours au moins, en un lieu approprié, est tout particulièrement indiqué. Une altitude intermédiaire entre celle de la station thermale et celle de la résidence habituelle semble présenter le maximum d'avantages. En tout cas, deux catégories de séjour doivent être, en règle générale, proscrites pour ces post-cures : le bord de la mer, surtout de l'Océan et de la Manche, à cause de l'action excitante de l'air marin et de la différence trop sensible de pression atmosphérique ; et les altitudes dépassant 1 500 ou 2 000 mètres. Ces proscriptions, ainsi que celles qui résultent de l'expérience individuelle des malades, doivent parfois être étendues à tout ou partie du temps qui sépare deux cures thermales consécutives.

D. — Les notions de choc et d'instabilité colloïdale des plasmas sous l'influence des substances, le plus souvent protéiniques, ayant pénétré dans l'économie ont, au cours de ces dernières années, suscité de nouvelles méthodes thérapeutiques de l'asthme, les *méthodes de désensibilisation*. Celles-ci sont ou bien spécifiques ou bien non spécifiques.

Les méthodes spécifiques ne s'appliquent naturellement qu'aux cas où la cause sensibilisante est nettement déterminée, ces cas, — les seuls qui, jusqu'à nouvel ordre, méritent vraiment la qualification d'anaphylactiques, — constituant d'ailleurs la minorité. Jusqu'à présent, il semble qu'on puisse dire de ces méthodes spécifiques que leurs résultats incontestables (encore qu'inconstants) présentent surtout le défaut d'être en général assez passagers. En tout cas, il est bien évident que leur emploi ne saurait être inconciliable avec celui des cures thermales. Il l'est d'autant moins que l'action de celles-ci, n'ayant rien de spécifique, nous a toujours paru d'autant moins prononcée que le cas à traiter a, lui, une cause plus élective ; mais que, par contre, la désensibilisation spécifique semble, de façon générale, laisser subsister une instabilité humorale, qui se traduit, quelque temps plus tard, par une sensibilisation plus ou moins généralisée. Les deux méthodes, loin de se contrarier, se complètent donc heureusement. C'est ce que nous avons observé, entre autres cas, chez le pharmacien que MM. Widal, Abrami et Joltrain ont désensibilisé à l'ipéca (1) et qui, client du Mont-Dore avant sa désensibilisation, a dû y revenir depuis pour des crises d'asthme suscitées par les causes les plus diverses.

Les méthodes non spécifiques consistent essentiellement dans les divers procédés de protéinothérapie, c'est-à-dire dans l'introduction par des voies diverses, à l'intérieur de l'organisme, de substances protéiques étrangères, à l'état colloïdal. Or, une hypothèse très plausible est que les colloïdes des eaux minérales ont un mode d'action analogue (et dont le mécanisme intime nous demeure d'ailleurs inconnu pour le moment). Il ne paraît donc pas illogique d'associer protéinothérapie et cures thermales, dans le but, en renforçant l'une par l'autre ces deux méthodes, d'avoir une action plus marquée sur l'instabilité colloïdale. Evidemment, ce n'est que dans plusieurs années, et par des statistiques comparatives, que nous pourrons savoir, de façon à peu près certaine, si les résultats obtenus par cette association thérapeutique sont supérieurs à ceux de la crénothérapie employée seule. En tout cas, dès à présent, l'essai nous en paraît légitime dans les cas qui se sont montrés plus ou moins rebelles à plusieurs cures thermales consécutives. C'est à ces cas que nous limitons personnellement l'association.

La protéinothérapie peut être employée en dehors des cures thermales. Elle peut l'être aussi pendant les cures mêmes. Cette dernière pratique, qui ne saurait évidemment se passer de l'assentiment du médecin traitant, a des avantages d'ordre matériel : liberté plus grande du malade, surveillance médicale plus facile, etc. L'emploi simultané des deux traitements leur confère-t-il en outre une activité plus grande que leur emploi successif? C'est possible, mais, dans l'état actuel des choses, il nous est difficile d'exprimer à cet égard une opinion.

Quelles protéines employer? Dès 1914, nous présentions, dans ce journal même (2), trois cas d'asthme traités par l'association de la cure thermale du Mont-Dore et d'injections de corps immunisants de Spengler. Nos connaissances actuelles sur les rapports de l'asthme et de la tuberculose, d'une part, des traitements dits biologiques de la tuberculose, d'autre part, ne nous permettent plus de supposer que, dans ces cas, les corps immunisants de Spengler aient pu avoir une action spécifique quelconque. S'ils ont agi, c'est assurément par le mécanisme d'un choc protéinothérapique, comme, dès cette époque, nous l'avait suggéré, avec son grand esprit clinique, notre regretté confrère Percepied. On en peut dire autant des divers vaccins microbiens préconisés contre l'asthme au cours de ces dernières années. Pour nous, à l'heure actuelle, c'est en général à l'autohémothérapie que nous avons recours, soit, à raison d'une tous les quatre jours, six injections en moyenne pendant la durée de la saison thermale. Plus rarement nous avons employé les injections intradermiques de peptone.

Cette thérapeutique combinée peut se traduire par des réactions plus ou moins vives. Ainsi, depuis quelques années, une de nos malades, qui arrive au Mont-Dore dans un état d'accalmie incomplète, fait, vers la troisième ou quatrième injection, une crise dyspnéique violente avec poussée thermique assez élevée. La réaction dure vingt-quatre heures environ, après quoi la malade est débarrassée complètement de la gêne respira-

(1) WIDAL, ABRAMI et JOLTRAIN, Anaphylaxie à l'ipéca (*Presse médicale*, 22 avril 1922).

(2) J. GALUP, Traitement de certains asthmes bacillaires par la crénothérapie et la médication biologique associées (*Paris médical*, 11 juillet 1914, n° 32, p. 159-163).

toire permanente et de la dyspnée d'effort qu'elle présentait à son arrivée.

Enfin, la protéinothérapie peut-elle être employée à la suite d'une saison d'eaux, comme traitement d'une crise post-thermale caractérisée par des accès d'asthme plus ou moins multipliés? C'est de la sorte, par des injections auto-hémothérapiques, que le professeur agrégé Abrami nous a dit avoir fait cesser ces accidents réactionnels chez une malade qu'il nous avait confiée.

E. — Que dire du *traitement du déséquilibre neuro-végétatif?* Des recherches en série des modifications subies par le réflexe oculo-cardiaque nous ont paru démontrer nettement une action sur ce déséquilibre de la cure du Mont-Dore, action qui se retrouverait sans doute pour les autres cures thermales anti-asthmatiques. Il est logique de renforcer ce rôle des eaux par les méthodes sédatives ordinaires du système nerveux, en particulier par l'hydrothérapie. Celle-ci ne saurait trop être recommandée de façon courante dans l'intervalle des cures ; dans leur cours même, elle est d'usage habituel. Quant au repos moral, il est certainement pour quelque chose dans les effets *immédiats* de beaucoup de ces cures. Nous ne reviendrons pas sur les rayons ultra-violets, dont un des modes d'action, et peut-être le principal, paraît bien se faire sentir sur le système neuro-végétatif. L'usage de la pilocarpine est encore trop nouveau pour avoir fait ses preuves. Enfin, la méthode réflexothérapique, par interventions sur la muqueuse nasale et le ganglion sphéno-palatin, peut toujours être tentée en dehors des cures thermales, qui s'apparentent d'ailleurs à elle par certaines pratiques locales, telles que les irrigations naso-pharyngées et surtout les douches nasales gazeuses. C'est un point sur lequel Tardieu (du Mont-Dore) avait insisté, il y a longtemps déjà.

Reste le traitement d'urgence des crises par des médications agissant momentanément sur le vague ou le sympathique. Bien que le but de toute thérapeutique de fond soit évidemment d'en supprimer l'emploi, cela n'est pas toujours possible d'emblée, tant dans l'intervalle qu'au cours même des cures thermales. Nécessité fait loi.

F. — Le *traitement des épines locales* constitue le dernier terme de la thérapeutique des facteurs généraux de l'asthme.

S'il existe des lésions nasales ou pharyngées (polypes, hypertrophie des cornets, épines ou déviations de la cloison, végétations adénoïdes, lésions congestives ou hypertrophiques de la muqueuse, etc.), nous estimons qu'on doit toujours intervenir sur elles, médicalement ou chirurgicalement suivant les cas. Certes, on ne guérit pas ainsi l'asthme, comme on l'a autrefois prétendu ; mais on obtient assez fréquemment une rémission temporaire des crises et, en tout cas, on améliore la respiration dans leur intervalle, ce qui n'est pas sans intérêt. Ces interventions doivent, autant que possible, être préalables aux cures thermales.

Les épines pulmonaires et bronchiques sont souvent au-dessus des ressources de la thérapeutique ; c'est le cas en particulier pour les lésions de sclérose. Modifiables, elles le sont surtout, en outre de l'effet local des eaux, par les iodures. Nous avons traité plus haut de cette association thérapeutique. L'usage de l'arsenic donnerait lieu à des considérations analogues. En ce qui concerne les injections intratrachéales de liquides modificateurs, notons que nous avons été amené, dans des cas d'ailleurs exceptionnels, à les prescrire, non seulement dans l'intervalle, mais même au cours des cures, et que certains hydrologues ont même essayé d'injections intratrachéales d'eau minérale. Enfin l'aérothérapie, la pneumothérapie et, plus simplement, la gymnastique respiratoire, ont leurs indications, conjointement aux cures, et surtout en dehors d'elles.

G. — Nous arrivons maintenant à la thérapeutique des facteurs particuliers à certains asthmes. Ces facteurs revêtent parfois une importance clinique considérable et nécessitent alors des traitements spéciaux appropriés. Nous verrons toutefois que, même dans ces cas, la médication thermale n'est pas, en général, négligeable.

La *désintoxication urique ou oxalurique* constitue une première catégorie de ces traitements spéciaux. Elle comprend le régime hypo-azoté et le traitement ioduré dont nous avons déjà parlé, ce dernier parce qu'il stimule les échanges et favorise les éliminations de déchets toxiques ; l'usage des médications anti-uricémiques ; enfin la déchloruration (le sel étant fixateur des déchets toxiques), l'usage des purgatifs, laxatifs et diurétiques, l'exercice physique, l'hydrothérapie. Ces dernières pratiques, qui doivent être d'usage courant chez les malades, gagnent naturellement à ne pas être interrompues au cours des cures thermales. De fait, l'hydrothérapie, nous l'avons déjà signalé, fait partie intégrante de celles-ci ; l'exercice physique est réalisé par les promenades et excursions, et aussi par la gymnastique et les sports, dont des stations comme le Mont-Dore ont si bien compris la nécessité, qu'elles leur ont consacré

un enseignement et des stands spéciaux ; enfin les purgatifs, laxatifs et diurétiques sont couramment prescrits à la suite de la cure, quelquefois même en cours de cure.

H. — Le *traitement de troubles endocriniens* répond à une autre catégorie d'asthmatiques.

Il s'agit principalement de troubles thyroïdiens et, à cet égard, l'examen du métabolisme basal paraît devoir nous ouvrir des horizons nouveaux, tant pour l'étude du diagnostic pathogénique que pour celle du résultat thérapeutique. Nous avons entrepris cette étude, mais ne saurions dire encore si la cure thermale est véritablement susceptible de modifier l'état de ce métabolisme. En tout cas, il est improbable qu'elle puisse suffire dans les cas de dysthyroïdie un peu accentuée. L'association à des traitements opothérapiques, soit excitateurs ou régulateurs (par extraits thyroïdiens), soit modérateurs (par hémato-éthyroïdine), ou à des irradiations de la glande par les rayons X, apparaît donc légitime. Jusqu'ici, nous n'avons presque jamais prescrit ces médications en même temps que la cure, mais nous avons préféré, toutes les fois qu'il a été possible, procéder de la manière suivante : examen du métabolisme basal avant le traitement thermal ; s'il est déficient ou exagéré à ce moment, nouvel examen deux ou trois mois plus tard, c'est-à-dire lorsque la cure a produit tout son effet ; et alors, suivant nécessité, médication appropriée.

Les autres troubles endocriniens paraissent jouer dans l'asthme un rôle beaucoup moins important que les troubles thyroïdiens. Signalons cependant certains résultats thérapeutiques intéressants qui ont été obtenus par la röntgenthérapie de la rate. Nous n'avons pas d'expérience personnelle de ces faits.

I. — Enfin, il est des cas, d'ailleurs rares, où les crises d'asthme cèdent au *traitement chirurgical d'une épine viscérale*, (appendicectomie, intervention utéro-ovarienne, etc.), ou au *traitement spécifique d'une syphilis*. Pourtant, même dans ces cas, le rôle des cures thermales n'est pas négligeable, ces facteurs pathogéniques ne provoquant l'asthme qu'à la faveur d'un terrain général, que ces cures seules ont le pouvoir de modifier. Ainsi en a-t-il été chez ce syphilitique, dont le novo-arsénobenzol avait supprimé les crises pendant plusieurs années et qui a fini cependant par nous revenir au Mont-Dore, à cause de crises nouvelles, survenues malgré un Wassermann négatif.



Telle est, à l'heure actuelle, la place que nous paraissent mériter les cures thermales dans la thérapeutique générale de l'asthme. Un fait domine. C'est que pas plus ces cures que le régime alimentaire hypo-azoté, la désintoxication urique, les méthodes de désensibilisation, ou toute autre des médications que nous avons signalées au cours de cet article, ne guérissent totalement et définitivement, surtout les cas un peu invétérés. En réalité, il n'est de guérison de l'asthme que la guérison naturelle. Seul, l'organisme en lui-même possède des ressources (dont beaucoup encore inconnues ou connues incomplètement), suffisantes pour modifier de telle sorte l'état d'allergie si complexe qui aboutit à cet état morbide, que les crises soient pour toujours supprimées. Encore est-ce surtout au déclin de la vie que cette « guérison » se produit, de telle sorte qu'on peut penser qu'elle tient, au moins en partie, à ce que, à ce moment, les réactions sont atténuées ou devenues impossibles.

Mais il n'est pas indifférent, on le conçoit, qu'un usage judicieusement combiné des diverses méthodes de traitement permette aux malades d'arriver à cette période, en évitant les crises fréquentes, ainsi que les complications que la répétition des crises peut à la longue entraîner. Ce sont les directives essentielles tendant à ce but que nous avons voulu exposer ici en les groupant autour des cures thermales, élément essentiel, suivant nous, de toute thérapeutique de l'asthme.

ACTUALITES MÉDICALES

L'histamine est-elle susceptible d'être utilisée en pathologie gastrique ?

CH. RAHER (*Le Scalpel*, n° 18, 30 avril 1927) n'a pas obtenu de réapparition de la sécrétion chlorhydrique chez des apeptiques. L'épreuve à l'histamine représente avant tout un moyen diagnostique.

MAX-M. LÉVY.

Colite aiguë ulcéro-gangreneuse rapidement mortelle, première manifestation d'une amibiase latente.

L'observation relatée par MM. P. HARVIER, J. RACHET et J. BLUM (*Archives des maladies de l'appareil digestif*, t. XVII, n° 3, mars 1927) présente ce caractère particulier que, malgré les investigations les plus complètes, l'origine amibienne de la colite ne fut démontrée que par l'examen histologique de l'intestin. Cet examen a révélé des lésions diffuses iléo-cæcales, sigmoïdiennes, rectales. Au niveau d'ulcérations il existait, au niveau du cæcum et du rectum, des « nids d'amibes ».

A propos de leur observation, les auteurs insistent sur ce que l'absence d'amibes soit dans les déjections, soit dans les prélèvements pratiqués au niveau d'ulcération recto-sigmoïdienne, dans certains cas, ne permet pas d'exclure le diagnostic.

MAX-M. LÉVY.

Le Gérant : J.-B. BAILLIÈRE. 5760-28. — CORBEIL. IMPRIMERIE CRÉTÉ.

ÉTUDE CRITIQUE DE LA PHYSIO-PATHOLOGIE DU DIABÈTE INSIPIDE

PAR

F. RATHERY
Professeur à la Faculté de médecine de Paris, Médecin de l'Hôtel-Dieu.

et

Julien MARIE
Interne des hôpitaux de Paris.

Si l'aspect clinique du syndrome « *diabète insipide* » est bien connu, il n'en est pas de même de la pathogénie et du mécanisme de la polyurie qui l'accompagne. Il est vrai que le mécanisme physiologique de l'élimination de l'eau chez le sujet normal s'avere lui-même bien complexe. Nous insisterons surtout dans cette étude, suggérée par l'observation récente de plusieurs cas de polyurie insipide, sur les modifications plus ou moins notables des constituants du plasma, sur le fonctionnement rénal, sur les modifications des humeurs sous l'action oligurique de l'extrait postérieur d'hypophyse. Les constatations faites chez ces sujets nous permettront de discuter les différents mécanismes proposés pour expliquer la polyurie insipide. Enfin, sans vouloir faire œuvre rétrograde, nous dirons de suite qu'il faut être moins absolu et moins exclusif, en ce qui concerne la localisation nerveuse de la polyurie insipide humaine.

On sait que le diabète insipide se manifeste essentiellement par deux *symptômes solidaires*, la *polyurie* et la *polydypsie*. L'intensité du syndrome peut être considérable : un de nos malades urinait 22 litres ; la polyurie atteignait 43 litres dans le cas classique de Trousseau. On conçoit que de tels chiffres soient assez expressifs par eux-mêmes et traduisent sans conteste un trouble organique profond. Par contre, dans la plupart des cas, la polyurie ne dépasse pas 10 litres et, quand elle reste au-dessous de 5 litres, il faut être prudent avant d'affirmer le diabète insipide. Achard et Louis Ramond ont, en effet, individualisé sous le nom de *potomanie*, une sorte de soif morbide qui, telle une obsession, pousse un sujet à ingérer des quantités parfois considérables de liquides divers. Dans ces conditions, en réduisant la quantité des boissons, on réduit sans aucun trouble la polyurie. Et c'est probablement à cette classe de potomanes qu'appartenaient ces polyuries insipides considérées jadis comme hystériques et capables même de guérir par suggestion (Babinski). Ainsi cette épreuve de la réduction des liquides est parfaitement tolérée dans la potomanie ; on sait, depuis longtemps, qu'il n'en est pas de même dans le diabète insipide ; si on supprime pendant quelques heures l'ingestion des liquides, on constate qu'il se produit dans le même temps une diurèse sensiblement égale à celle des jours précédents ; toutefois, cette épreuve doit assez rapidement cesser si l'on veut éviter des malaises ou des accidents plus graves.

On ne saurait trouver, actuellement, dans l'analyse la plus minutieuse des diverses substances urinaires, aucun test permettant de caractériser, en quelque sorte organiquement, la polyurie insipide ; Camus et Gournay avaient cru découvrir cependant une excrétion exagérée des corps puriques et surtout une diminution du rapport $\frac{\text{acide urique}}{\text{purines}}$, phénomène qui, de l'avis de ces auteurs, constituait la caractéristique urinaire du diabète insipide. Nous verrons plus loin que des travaux ultérieurs ne semblent pas confirmer ces constatations.

En général, les urines des malades atteints de diabète insipide sont pâles, de densité très faible, 1 001, ne renferment que les constituants urinaires normaux, à un taux très dilué ; de telle sorte que l'excrétion globale des vingt-quatre heures correspond à un chiffre sensiblement normal et dont les variations sont en rapport direct avec la nature et la quantité des ingesta. Cependant, il faudrait faire une réserve pour l'excrétion chlorurée, qui serait tantôt diminuée, tantôt augmentée, constatations qui servent de base à l'édification de la théorie pathogénique des auteurs germaniques.

Quand la polydypsie est satisfaite, le retentissement du syndrome sur l'état général est très minime. Cependant, un de nos malades a pu enregistrer une chute de poids de 14 kilogrammes en un mois et demi ; de plus, ce même sujet présentait de temps à autre, assez souvent au moment des grandes débâcles polyuriques, une élévation thermique à 38°, 38°,5.

Les examens de laboratoire ne fournissent pas d'appoint important pour caractériser le syndrome. La formule sanguine est peu modifiée. On cite la mononucléose.

Le métabolisme basal, recherché dans la plupart des observations récentes, se montre sensiblement normal. Il était à 49,7 chez un de nos malades (normal : 40), à 33 chez notre second malade (normal : 38), à 37 chez le malade de Marcel Labbé et Azerad (normal : 33). La réserve alcaline n'était pas sensiblement modifiée dans nos deux observations (64 et 50).

L'examen clinique complet, le plus souvent, ne révèle aucun autre symptôme : il en était ainsi dans nos deux cas. Il nous fut impossible de découvrir un signe neurologique ou

dystrophique permettant d'incriminer avec quelque raison une lésion hypophysaire ou infundibulaire. De même, rien ne nous autorisait à suspecter la coexistence d'une maladie infectieuse comme la spécificité ou l'encéphalite épidémique. Cependant, dans certains cas, mais ce ne sont pas les plus fréquents, on peut faire la preuve d'un processus intéressant la région hypophyso-tubérienne : qu'il s'agisse d'une de ces dystrophies, dites hypophysaires, d'un syndrome de tumeur cérébrale ou de pseudo-tumeur par épendymite ventriculaire (Ch. Foix) si souvent syphilitique, de signes oculaires, comme l'hémianopsie bitemporale ou des lésions du fond d'œil, voire même de déformations radiologiques stellaires. Parfois la coexistence d'une maladie nerveuse et du syndrome de polyurie insipide permet de considérer cette infection comme vraisemblablement responsable du diabète insipide : telle la sclérose en plaques, telle l'encéphalite épidémique et ses séquelles. Enfin, on a incriminé également, avec plus ou moins de raison, la plupart des fièvres éruptives, des maladies infectieuses aiguës et chroniques, en particulier la syphilis tant acquise qu'héréditaire. Mais nous répétons que, le plus souvent, le processus polyurique constitue à lui seul tout le syndrome pathologique et qu'il n'existe aucun signe associé permettant d'affirmer l'atteinte de la région hypophyso-tubérienne ou de découvrir une infection contemporaine, syphilitique ou autre.

Si les caractères cliniques du syndrome s'avèrent peu nombreux et faciles à constater, faisant du diabète insipide un diagnostic d'évidence, il n'en est pas de même de sa pathogénie, qui reste obscure et complexe. Cette pathogénie doit expliquer deux ordres de faits différents :

1° *Par quel mécanisme se produit la polyurie du diabète insipide ? En particulier s'agit-il d'un phénomène rénal ou extra-rénal, c'est-à-dire tissulaire ?*

2° *La cause déclenchant le phénomène siège-t-elle dans les centres nerveux ? Quelle est alors la part de l'hypophyse et des formations grises voisines ?*

I. — Mécanisme de la polyurie.

Les différentes théories émises pour expliquer cette polyurie se classent en deux groupes :

Les unes attribuent les phénomènes à des modifications humorales, les échanges entre les humeurs et les tissus étant troublés. Le mécanisme est d'*origine extrarénale.*

Les autres font intervenir des modifications dépendant seulement de la sécrétion rénale, soit qu'il s'agisse de l'excrétion de l'eau, ou de l'excrétion d'autres substances. Il s'agit d'*un phénomène rénal.*

De toute façon, pour mieux concevoir le phénomène pathologique, il nous paraît utile de rappeler rapidement le mécanisme physiologique de la diurèse, qui, malgré les acquisitions récentes, présente encore un certain nombre d'inconnues.

L'élimination de l'eau, le débit de l'excrétion aqueuse, sont fonction de divers facteurs : d'une part, de la constitution du sang qui est fourni au rein ; d'autre part, de l'activité propre des cellules rénales ; comme l'un de nous l'a montré jadis avec Lamy et Mayer, ce sont les tubes contournés qui jouent le rôle capital dans la fonction sécrétrice du rein ; le glomérule est un organe essentiellement vasculaire, pulsatile. Les cellules rénales éliminent donc l'eau, « comme une substance à seuil » (Ambard). Cependant, ce mécanisme n'est pas le seul : cette élimination aqueuse dépend, *dans une certaine mesure*, de la sécrétion des autres constituants urinaires (volume obligatoire d'Ambard).

Si on étudie expérimentalement l'**état du plasma** après ingestion d'eau, on constate des modifications très légères de l'hydrémie. Engel et Scharl, Mac Callum et Benzon, Haldane et Priestley, après ingestion de 3 litres d'eau, ne retrouvaient qu'une dilution sanguine insignifiante. Priestley remarquait simplement un changement dans la conductivité électrique. Or, simultanément, la diurèse augmente environ vingt à trente minutes après l'ingestion, atteint son maximum en une à deux heures et retombe lentement. Ainsi le rein apparaît capable d'apprécier et de réagir à des modifications du plasma, que nos méthodes actuelles de mesure ne sont pas capables de saisir. D'ailleurs, si on étudie, comme Chabanier et Joachimidès, les modifications qu'apporte l'ingestion d'eau au volume urinaire, à l'hydrémie, à l'index réfractométrique, on s'aperçoit qu'il n'y a aucun parallélisme, aucune concordance constante entre le sens des variations de l'hydrémie et le sens des variations de la diurèse aqueuse.

La circulation rénale joue un rôle certain dans la sécrétion de l'eau ; on rappellera que la circulation agit sur la sécrétion aqueuse plus encore par les variations de vitesse que par les modifications de la pression sanguine. En général, plus le calibre des vaisseaux augmente, plus la circulation sanguine s'accélère, plus le débit aqueux s'accroît. Cependant, le fait n'est pas toujours constant et, dans un certain nombre

d'expériences, Lamy et Mayer ont montré que, malgré l'accélération de la circulation rénale, la diurèse diminuait.

La sécrétion de l'eau dépend pour une part importante de celle des **autres constituants urinaire** . Il faut savoir que ce rapport n'existe pas pour les autres constituants entre eux. Ces constituants ne pouvant être éliminés qu'à une concentration déterminée imposent un rapport défini et obligatoire entre la quantité de ces substances et leur dilution dans l'urine : c'est le *volume obligatoire* d'Ambard.

Cependant, la sécrétion de l'eau est en partie indépendante et de l'hydrémie et de la vitesse de la circulation rénale, et de la sécrétion des autres constituants urinaires ; elle s'élimine aussi pour *son propre compte* et, pour expliquer cette sécrétion, Ambard a proposé d'appliquer à l'eau son hypothèse des substances à seuil. Dans le sang, l'eau est en liaison avec les albumines du plasma ; or le rapport $\frac{\text{eau}}{\text{albumine}}$ tombant au-dessous d'un certain taux, la sécrétion aqueuse pourrait s'arrêter : c'est ce taux qui serait le *seuil de l'eau*. Cushny fait intervenir également la tension osmotique des protéines.

Ce bref rappel physiologique nous permet de constater que la plupart des théories émises pour expliquer la polyurie du diabète insipide s'appuient sur les modifications d'un des facteurs intervenant dans le mécanisme physiologique de la diurèse.

A. ***Le mécanisme de la polyurie insipide, considérée comme un phénomène extra-rénal, d'ordre tissulaire.*** — Quelques faits, la plupart chimiques, servent de base à cette théorie tissulaire. Cependant, il faut rappeler que la précession de la polydypsie a été invoquée en faveur d'un trouble tissulaire, entraînant dès ce moment des modifications des humeurs et secondairement la polyurie. L'importance que certains auteurs attachent à cette précession polydypsique ou polyurique nous paraît exagérée. Il suffit d'avoir interrogé quelques-uns de ces malades pour se rendre compte combien il est difficile de faire préciser quel a été le premier symptôme en date, tant ils sont simultanés. On oublie trop, pour apprécier la valeur du renseignement, qu'il est basé exclusivement sur l'anamnèse et que si certains sujets, particulièrement bons observateurs, fournissent une opinion formelle, la plupart des malades, et principalement au cours des syndromes polyuriques à début progressif, ne peuvent affirmer quel est des deux phénomènes celui qui est survenu le premier. Cependant, dans l'ensemble, il semble bien, contrairement à l'opinion de certains auteurs, que ce soit la polyurie qui ait, le plus souvent, ouvert la scène. Il en était ainsi dans un de nos cas dont le début avait été brutal. D'ailleurs, nous avons pu, au cours de l'évolution, constater que la polyurie était le premier phénomène à réapparaître après la disparition transitoire du syndrome, sous l'action de l'extrait de posthypophyse. Il s'agissait d'un syndrome de polyurie insipide réagissant parfaitement à l'injection de cet extrait. Pendant la durée d'action du médicament (douze heures environ), les taux des urines et des boissons étaient sensiblement égaux et comparables, en quantité, à ceux d'un sujet normal : somme toute, pendant toute cette phase d'action, le sujet se comportait comme un sujet sain. Quel était alors le premier phénomène pathologique à reparaître, quand l'activité thérapeutique était épuisée : la *polyurie* et non la polydypsie ; en effet, de 20 heures à 8 heures du matin le sujet urine 2 litres et ingère seulement 200 centimètres cubes de liquide ; la polydypsie ne rattrape et ne dépasse la polyurie que de 8 heures à 10 heures du matin, c'est-à-dire plusieurs heures après le début de la polyurie. Sans doute on peut objecter qu'il n'y a pas d'analogie à établir entre ce qui se passe dans l'organisme au début de l'affection, et ce qu'on constate ensuite au cours de l'évolution d'un syndrome modifié par une thérapeutique d'activité transitoire. Il nous semble néanmoins que cette constatation mérite d'être retenue, et peut-être pourrait-on inversement de la même façon saisir, au cours de l'évolution de certains diabètes insipides, une précession polydypsique.

L'étude des **constituants du plasma** a porté principalement sur la teneur en eau du sang ; sur la chlorémie étudiée en même temps que la chlorurie.

L'hydrémie est particulièrement intéressante à étudier au cours du syndrome. On sait qu'on la recherche soit en dosant l'extrait sec du sang, soit en mesurant l'indice réfractométrique du sérum ; on apprécie ainsi le degré de dilution du sang en phase polyurique et en phase oligurique (1).

Si on se rappelle qu'après l'ingestion d'eau, on observe parfois une légère dilution sanguine, on pourrait supposer, *a priori*, qu'il existe pendant la phase polyurique une hyperhydrémie, permettant de concevoir que, s'il s'élimine plus d'eau par le rein, c'est qu'il y a conjointement une surcharge aqueuse du sang. Or, le plus souvent, *il*

(1) Nous y joindrons l'épreuve de la saignée (Meyer et Meyer-Bish, Marcel Labbé et Azerad).

n'en est rien, et *l'hydrémie peut être moins élevée en phase polyurique qu'en phase oligurique.* Ce fait se retrouvait dans l'une de nos observations où, en phase polyurique (17 à 22 litres), l'extrait sec atteignait 22gr,21 pour 100 grammes de sang et l'indice réfractométrique 89gr,20, tandis qu'en phase oligurique les valeurs respectives de ces deux dosages étaient de 21gr,50 pour l'extrait sec et de 84 grammes pour l'indice (1).

Quelle peut être la signification de cette concentration du sang dans le diabète insipide? Existe-t-il un trouble des échanges entre les tissus et le sang, entraînant une rétention hydrique tissulaire et par conséquent une concentration du sang? S'agit-il au contraire d'un phénomène secondaire à l'intense polyurie, la concentration du sang se trouvant d'autant plus élevée que la fuite d'eau est plus considérable?

Pour répondre à ces questions, l'épreuve thérapeutique ne peut fournir aucun renseignement. Sans doute la première hypothèse paraît peu vraisemblable ; nous retenons une constatation qui présente une certaine importance : c'est l'inconstance de cette concentration du sang en phase polyurique ; sans doute elle peut être indiscutable au cours des grands syndromes polyuriques : il en était ainsi dans notre première observation ; par contre, elle peut être peu modifiée, voire même inversée, surtout dans les syndromes polyuriques peu intenses, où la fuite rénale est minime ; il en était ainsi dans notre second cas : cependant ces deux syndromes réagissaient tous deux remarquablement à l'extrait postérieur d'hypophyse. Nous pensons donc que les variations de l'hydrémie au cours de la polyurie insipide subissent essentiellement les fluctuations de la diurèse, et nous considérons ces variations de la concentration sanguine comme des *phénomènes secondaires, accesssoires, témoins infidèles du mécanisme réel du syndrome*

L'hydrémie ne pouvant servir utilement à éclairer la physiologie pathologique du syndrome, certains auteurs ont cherché à découvrir dans l'étude des composants du sang un test biologique caractéristique, comme on trouve de l'hyperglycémie dans le diabète sucré, de l'hyperuricémie dans la goutte, de l'hypocalcémie dans les manifestations de la diathèse spasmophile. Ainsi les auteurs allemands donnent comme caractéristique essentielle du diabète insipide, dans la plupart de ses cas, l'**hypochlorurie avec hyperchlorémie** (Meyer et Meyer-Bish). Se basant sur ces constatations et sur les modifications de l'hydrémie après ingestion de NaCl et suppression des boissons, ils édifient une théorie tissulaire, à la vérité assez obscure. Nous n'y insisterons pas pour deux raisons : la principale, c'est que les faits sur lesquels s'appuient les auteurs germaniques sont inconstants. Ainsi, chez notre malade atteint d'un diabète insipide avec polyurie considérable, la chlorurémie en phase polyurique était de 5gr,05 p. 1 000, — alors que la chlorurémie normale est de 6 grammes (2) ; — par conséquent, dans ce cas, il n'existait pas de l'hyper mais de l'hypochlorurémie.

Si nous étudions maintenant le taux des chlorures urinaires, on constate que le malade élimine, dans les vingt-quatre heures, 18gr,87 de chlorures avec une polyurie de 17 litres ; le lendemain, ce même malade urinait 15 litres et éliminait 10gr,05 de NaCl dans les vingt-quatre heures. Or ce sujet, au régime normal, n'avait pas encore reçu, une seule fois, d'injection de lobe postérieur d'hypophyse. Nous concluons donc qu'il n'existait ici pas plus d'hypochlorurie que d'hyperchlorurémie. Nous ne sommes pas les seuls d'ailleurs à avoir fait des constatations semblables : Marcel Labbé et Azerad ont trouvé chez leur malade une hypochlorurémie notable : 4,90 p. 1 000. Camus et Gournay, expérimentalement, n'ont pas constaté une variation constante hyperchlorémique-hypochlorurique. Mieux encore, dosant comparativement la chlorurémie en phase oligurique et en phase polyurique, nous avons constaté que la chlorurémie, en plein traitement hypophysaire, donc en oligurie, était plus élevée (5gr,41) qu'en phase polyurique (5gr,05).

L'épreuve dite de Veil (3) nous paraît présenter, dans les conditions mêmes de son application, des causes d'erreurs telles que ses résultats ne sont nullement probants. D'ailleurs, nous pensons qu'on ne tient pas assez compte des variations spontanées de l'élimination chlorurée de ces sujets : ainsi, un de nos malades passe de 7 grammes à 13, 12, 18, 10, 6 grammes avec une polyurie de 18, 19, 21, 17, 15, 14 litres. De même, sous l'action du lobe postérieur d'hypophyse, on trouve une élimination de 13, 14, 16, 11, 3 grammes avec une diurèse de 2 800, 3 000, 4 800, 3 000, 1 800 grammes.

Somme toute, il se dégage de tous ces chiffres deux ordres de conclusions :

La première, c'est que la chlorurémie comme la chlorurie ne subissent pas de variations fixes dans le diabète insipide et ne peuvent nullement caractériser le syndrome ;

(1) Les différences ne sont pas considérables, il est vrai; aussi relevons-nous surtout le fait que l'hydrémie est inconstante et ne peut donc donner une explication du syndrome.

(2) 5gr,73 à 6gr,40.

(3) Épreuve d'ingestion de 20 grammes de NaCl.

La seconde, c'est que ces variations sont principalement sous la dépendance, et des modifications de la polyurie et des modifications de la quantité du chlorure de sodium ingéré ou présent, à ce moment, dans les humeurs. Ceci ne signifie pas que nous contestons la participation importante des tissus dans le mécanisme du syndrome. Au contraire, nous pensons que ce rôle tissulaire est de prime importance ; nous constatons simplement que les faits avancés par les auteurs allemands pour démontrer ce rôle tissulaire sont très discutables. Peut-être trouvera-t-on dans l'étude systématique de la tension osmotique des protéines du plasma, des modifications permettant de mieux juger l'importance du facteur tissulaire.

Cherchant dans une voie différente, Camus et Gournay ont pensé que le diabète insipide était la conséquence d'un **trouble du métabolisme des nucléo-protéides.** Ces auteurs ont en effet constaté par de nombreux dosages une variation remarquable de l'élimination des purines et de l'acide urique, caractérisée par une diminution de l'acide urique, une augmentation des purines, donc un abaissement du rapport $\frac{\text{acide urique.}}{\text{purines}}$. Or on sait que les bases puriques et leurs dérivés sont des diurétiques, et par conséquent ces bases en excès dans le sang rempliraient leur fonction normale, d'où la polyurie. Cependant, nous devons faire remarquer que les dosages de Camus et Gournay ont été pratiqués avant l'étude critique de Mlle Le Breton et Kayser, ce qui leur fait perdre beaucoup de leur signification. Dans un de nos cas, il n'y avait pas d'excrétion exagérée des bases puriques et le rapport $\frac{\text{acide urique}}{\text{purines}}$ était normal ; dans l'autre, l'excrétion des bases puriques et le rapport $\frac{\text{acide urique}}{\text{purines}}$ était, il est vrai, modifié, mais nous pensons, avec Mlle Le Breton et Kayser, que le phénomène est inconstant et n'a pas la valeur physiologique que lui donnent Camus et Gournay.

B. *Le mécanisme de la polyurie insipide, considérée comme un phénomène rénal.* — Il était à penser que le rôle du rein dans la pathogénie d'un tel syndrome retiendrait l'attention.

On connaît depuis longtemps l'influence du **système nerveux rénal** sur la diurèse. On sait que la section des splanchniques entraîne une vaso-dilatation des vaisseaux du rein, déterminant une plus grande activité circulatoire rénale et, partant, la polyurie (1). Or, dans ces conditions, l'injection de lobe postérieur d'hypophyse ne modifie pas la diurèse. On peut donc supposer que l'hypophyse agirait normalement en maintenant la vaso-constriction suffisante des vaisseaux du rein. Cette théorie très simple ne mérite pas d'être retenue. En effet, si le rôle des splanchniques n'est pas discutable dans le mécanisme de certaines polyuries expérimentales, il est nul ou très accessoire dans le mécanisme de la polyurie insipide : ayant énervé les reins avant ou après la lésion périhypophysaire, la polyurie se produit ou continue, comme dans les cas où l'énervement rénal n'a pas été pratiqué.

L'étude des modifications du **pouvoir concentrateur du rein** a permis à Erich-Meyer, Lichtwitz et Talquist d'envisager dans la pathogénie de la polyurie insipide un mécanisme rénal tout différent. Ces auteurs croient que le trouble essentiel, conditionnant la polyurie, est représenté par la *diminution* du pouvoir concentrateur du rein, principalement en ce qui concerne l'excrétion du chlorure de sodium et de l'urée. Tandis que, normalement, la cellule rénale présente la propriété capitale de pouvoir éliminer, sans augmenter la diurèse, les substances se trouvant en excès dans l'organisme, et cela en augmentant simplement la concentration urinaire, cette propriété essentielle serait perturbée, diminuée, au cours de la polyurie insipide. Il en résulte que, pour éliminer le taux simplement habituel du NaCl, le rein doit éliminer simultanément une abondante quantité d'eau. Pour démontrer cette conception, les auteurs précités ont proposé l'épreuve de l'ingestion de NaCl : si on ajoute, à un régime connu, 10 à 20 grammes de NaCl par jour, on constate simultanément que chez le sujet normal la diurèse ne varie pas ou presque pas, tandis que l'excrétion saline par litre augmente considérablement. Par contre, en cas de polyurie insipide avec diminution du pouvoir concentrateur, la concentration par litre ne varie pas, l'excrétion totale des chlorures urinaires des vingt-quatre heures augmente mais, parallèlement, la diurèse augmente également.

Nous avons cherché à apprécier le pouvoir concentrateur du rein dans notre premier cas. Le malade, restant à un régime fixe, élimine les deux jours précédant l'épreuve :

14^{l},500 d'urines, 6^{gr},38 de chlorure, à la concentration de 0,44 p. 1 000 ;

18^{l},500 d'urines, 6^{gr},48 de chlorure, à la concentration de 0,35 p. 1 000.

Le troisième jour, on fait ingérer au malade, en plus du régime, 10 grammes de NaCl.

La diurèse est de 19^{l},500, les chlorures éliminés 20^{gr},47, à la concentration de 1,05 p. 1 000.

(1) Nous ne voulons pas entrer ici dans la discussion de l'existence de nerfs sécréteurs rénaux. Nous signalerons qu'Ambard admet que le système nerveux intervient sur la mobilité des seuils et ainsi sur la sécrétion des substances à seuil.

Par conséquent, la polyurie est restée sensiblement identique et la concentration par litre a triplé. Il n'y avait donc pas, chez ce sujet, une diminution du pouvoir concentrateur du rein pour le NaCl.

Lichtwitz a incriminé également une diminution du pouvoir concentrateur du rein pour l'urée. En réalité, Ambard et la plupart des auteurs ont constaté, au cours du diabète insipide, une constante uréo-sécrétoire normale.

Aussi, devant l'inconstance de toutes les théories émises pour expliquer cette polyurie insipide, la plupart des auteurs, avec Ambard, décrivent plus simplement **la chute du seuil de l'eau.** En effet, si nous admettons ces trois propositions, à savoir :

1° Que le fonctionnement du rein dans le diabète insipide est tel que la constante uréo-sécrétoire soit normale (elle est même parfois supérieure à la normale, ce qui traduirait un hyperfonctionnement rénal ; chez un de nos sujets, elle était de $K = 0{,}044$) ;

2° Que les constantes, suivant les lois d'Ambard, sont identiques pour toutes les substances, donc que la constante aquo-sécrétoire n'est pas modifiée ;

3° Que l'hydrémie est peu modifiée.

On en déduit que, puisqu'il y a polyurie, il faut incriminer la chute du seuil de l'eau.

En somme, il faut conclure de cette étude critique du mécanisme de la polyurie insipide que les modifications des facteurs extrarénaux tels qu'hydrémie, hyperchlorémie, hypochlorurie, excrétion des purines, ne permettent pas de saisir d'une façon constante un sens des variations qui soit toujours le même et qui puisse, par conséquent, apparaître comme un témoin important du mécanisme de cette polyurie.

De même l'étude du fonctionnement rénal (du pouvoir concentrateur pour NaCl, de l'état du seuil du chlore) le révèle tantôt normal, tantôt modifié, mais ces modifications sont inconstantes, minimes, et il apparaît prématuré de vouloir baser sur elles une théorie vraisemblable. Sans doute peut-on garder provisoirement cette notion d'un abaissement du seuil de l'eau qui n'est, au fond, qu'une façon élégante de traduire le phénomène sans en donner la réelle explication.

II. — La pathogénie du diabète insipide.

Si le mécanisme réel de la polyurie reste encore, malgré la multiplicité des théories, du domaine de l'hypothèse, il est hors de conteste que dans la pathogénie même du syndrome on ne peut mettre en doute l'influence prépondérante du système nerveux. On s'appuie, en effet, sur des bases solides, fournies par l'expérimentation, par la méthode anatomo-clinique, par les résultats thérapeutiques. La région incriminée est d'ailleurs localisée à cette portion de la base encéphalique comprenant l'hypophyse et les formations infundibulo-tubériennes.

Il y a seulement quelques années, les expérimentateurs comme les cliniciens croyaient au rôle *essentiel de l'hypophyse et spécialement* de sa *partie postérieure.* Puis se divulguèrent rapidement les notions nouvelles qui résultaient des remarquables travaux de Camus et Roussy. Ces auteurs ont, les premiers, montré que, chez le chien, il était possible d'extirper totalement l'hypophyse sans déterminer de polyurie insipide ; que cette polyurie apparaissait dès qu'on provoquait une lésion de la région infundibulo-tubérienne ; que cette lésion pouvait même se limiter très exactement à certains des noyaux de la substance grise paraventriculaire. Tels sont les faits essentiels découverts par Camus et Roussy chez le chien, confirmés ultérieurement par divers auteurs, en particulier par Houssaye, Bailey et Bremer. Sans doute, il était tentant de les appliquer à la pathogénie du diabète insipide humain, et l'on a peut-être, un peu rapidement, admis l'analogie entre les faits cliniques et les constatations expérimentales. Les partisans de l'origine infundibulo-tubérienne du diabète insipide humain basent leur conception, en dehors des faits expérimentaux sans valeur ici, d'une part sur les constatations anatomo-cliniques, d'autre part sur les résultats variables de l'opothérapie hypophysaire. En ce qui concerne les constatations anatomo-cliniques, il faut défalquer tout un groupe important de faits : d'abord, toutes les observations où il y a coexistence d'une lésion hypophysaire et d'une lésion de l'indundibulo-tuber, puis toutes les observations où la lésion hypophysaire macroscopique est importante, car, même sans coexistence de lésion histologique infundibulaire, la masse néoformée peut comprimer, troubler le fonctionnement normal des centres de la polyurie et déterminer ainsi l'apparition du syndrome. Enfin, nous estimons qu'il faut, réciproquement, négliger les observations où il existe une néoformation importante de l'infundibulo-tuber, car, par un mécanisme analogue, elle peut troubler le fonctionnement de la glande hypophysaire si voisine.

En somme, il ne faut retenir que les cas

de polyurie insipide où il n'existe pas de néoformation grossière hypophysaire ou infundibulaire. Dans ces conditions, les autopsies valables sont très rares. En 1922, Lhermitte, le premier, rapporte l'observation anatomo-clinique d'un malade âgé de soixante-cinq ans, syphilitique, présentant une polyurie de 4^{l},500 et qui succomba asystolique. Anatomiquement, on constata une méningite syphilitique basilaire, l'intégrité de l'hypophyse, des lésions histologiques fines des noyaux paraventriculaires et tubériens. En 1925, une nouvelle observation fut rapportée par Babonneix et Lhermitte. Ces deux faits prouvent donc qu'il existe des syndromes polyuriques, dans lesquels on ne peut mettre en évidence que des lésions histologiques fines des noyaux tubériens. Nous estimons cependant qu'il ne faut pas se hâter de conclure qu'habituellement le diabète insipide humain est déterminé par une lésion siégeant obligatoirement dans cette même zone. En effet, le nombre des autopsies probantes est trop rare. Il serait bon, par ailleurs, d'étudier des cas témoins et de constater toujours l'absence de ces lésions dans des cas qui n'ont jamais présenté cliniquement de syndrome polyurique.

Par ailleurs, il y a également au moins une observation démontrant, malgré la destruction complète de l'infundibulum, l'absence de tous signes dits hypophysaires : elle a été rapportée il y a quelques mois déjà par L. Frey (1). Elle se rapportait à un kyste du troisième ventricule, où, malgré une destruction totale d'ancienne date de la région infundibulaire, on ne constatait aucun signe de la série dite infundibulaire.

Enfin, quoique restant fidèle à la méthode anatomo-clinique qui est loin d'avoir tout révélé en pathologie nerveuse, il ne faut pas oublier que, dans le diabète sucré à type consomptif, il est souvent impossible de mettre en évidence la moindre lésion pancréatique, et qu'en particulier l'intégrité des cellules des îlots de Langerhans paraît souvent non douteuse. Doit-on pour cela nier la participation d'un trouble pancréatique dans l'éclosion du syndrome? Il est possible que nos techniques actuelles soient insuffisantes pour déceler certaines lésions. Mais on peut fort bien imaginer un trouble de fonctionnement de la glande sans qu'il se traduise par des lésions décelables histologiquement.

En ce qui concerne les extraits hypophysaires, Camus et Roussy se refusent à les considérer comme de véritables extraits glandulaires. Expérimentalement, ils distinguent dans la polyurie dite hypophysaire deux phases :

« Dans la première phase qui suit la lésion expérimentale, il semble que la polyurie obéisse à une force irrésistible et l'opothérapie a peu d'action ; le taux des urines monte même parfois violemment malgré l'opothérapie.

« Dans la deuxième phase, quand le diabète insipide expérimental est établi de façon durable, les conditions sont analogues à celles des cas de clinique humaine ; alors, chez les animaux, les extraits hypophysaires sont susceptibles de faire baisser le taux des urines, *mais ceci de façon variable et inconstante.*

« L'abaissement est parfois minime, parfois il y a *même élévation* du taux des urines malgré le traitement.

« Il y a sur la même courbe des urines des diminutions spontanées indépendantes de toute opothérapie, qui sont aussi importantes que celles qui peuvent être attribuées à l'opothérapie. » (Camus et Roussy.)

Et plus loin, revenant sur le terrain clinique, ces mêmes auteurs remarquent que « dans quelques cas observés par nous ou par quelques-uns de nos collègues, une série d'agents se sont montrés aussi efficaces que l'opothérapie hypophysaire, par exemple l'administration d'antipyrine, les injections de novocaïne ou d'autres substances non opothérapiques. L'action oligurique de beaucoup la plus prononcée a été souvent fournie par la ponction lombaire, ainsi que l'a montré Lhermitte ».

Nous ne discuterons pas ici les conclusions expérimentales de Camus et Roussy, sauf sur un point ; contrairement à ce que croient les auteurs, les conditions de la deuxième phase expérimentale ne sont pas analogues à celles des cas de clinique humaine : en effet, dans 95 p. 100 des cas de diabète insipide, l'injection sous-cutanée et non intraveineuse d'extrait hypophysaire postérieur fait baisser la diurèse d'une façon non point variable et inconstante, mais *certaine* et *constante.*

En ce qui concerne les faits cliniques, nous ne nions pas, sans les avoir cependant constatés, l'existence de certains cas de polyurie insipide où les médications les plus diverses soient capables de réussir, médications parmi lesquelles figure ou non l'extrait hypophysaire postérieur. Mais nous ne pouvons, pour cela, admettre que l'extrait hypophysaire postérieur est une préparation banale, agissant par choc, par vaso-constriction, ou par tout autre moyen non spécifique. Il existe, en effet, trop d'observations cliniques de polyurie insipide, comparables au cas que nous

(1) Frey, *Encéphale*, janvier 1927.

avons récemment rapporté avec Maximin (1), qui démontrent que cette médication est spécifique ; seul parmi tous les extraits opothérapiques, il guérit le syndrome, d'une façon certainement transitoire, mais absolue ; son action est constante et certaine, permettant, à volonté, de faire disparaître ou de faire renaître le syndrome polyurique (2) ; mieux encore, cette action est relativement proportionnelle à la dose injectée. Elle n'agit pas par choc, comme nous l'avons montré dans notre cas ; elle n'agit pas non plus par vasoconstriction, et l'action nulle de l'adrénaline, de l'histamine, de la tyramine est bien connue. Il est impossible, quand on a vu de semblables syndromes modifiés si rapidement et si complètement par cette seule médication, de ne pas admettre que cet extrait préparé avec la partie postérieure de l'hypophyse est doué de propriétés spéciales, lui appartenant en propre. Nous estimons, quant à nous, que cet extrait renferme une substance particulière qui agit d'une façon remarquable dans la forme *commune* de la polyurie insipide humaine, et qui règle normalement le métabolisme de l'eau et le mécanisme de la diurèse. D'ailleurs, cette électivité et cette régularité d'action de la médication hypophysaire postérieure suffit, quant à nous, à caractériser un certain type clinique, et le plus fréquent, de polyurie insipide. Peut-on, cependant, concilier les faits cliniques et les constatations expérimentales? Il est évident que la théorie hypophysaire n'explique pas les constatations faites chez le chien par Camus et Roussy. Elle ne tient pas compte davantage des lésions infundibulo-tubériennes trouvées dans quelques rares cas anatomiques. Par contre, la théorie infundibulo-tubérienne laisse à l'écart cette action extraordinaire de l'extrait hypophysaire postérieur ; elle n'explique pas non plus quelques observations anatomo-cliniques.

Rémy Collin a émis récemment à ce sujet une ingénieuse hypothèse. Il suppose que le fonctionnement des centres infundibulo-tubériens — car ce n'est pas en donnant à une zone cérébrale le nom de centre que tout se trouve immédiatement expliqué — ne se fait normalement que sous l'influence de la substance colloïde sécrétée par l'hypophyse. Cette substance émigrerait ainsi de la *pars intermedia* vers les noyaux paraventriculaires. Cependant, il est facile de voir que cette conception conciliatrice laisse encore des questions sans réponse : en particulier, l'absence de polyurie après extirpation de l'hypophyse, et d'autre part, si on suppose l'hypophyse intacte, comment concevoir l'action thérapeutique d'un extrait théoriquement inutile? De plus, les constatations de Collin ont été infirmées par d'autres auteurs.

***

Dans cette discussion concernant la physiologie pathologique du diabète insipide, il semble bien que *trois points sont acquis* au sujet desquels peu d'objections peuvent s'élever actuellement :

1° *La polyurie peut être expérimentalement créée par une lésion nerveuse.* Qu'il s'agisse de la piqûre du bulbe de Cl. Bernard, de lésions corticales (Bechterew), du processus vermiforme du cervelet (Eckhardt), du thalamus (Aschner), de l'hypophyse, etc., ou de la lésion des noyaux infundibulo-tubériens (Camus, Roussy, Gournay et Le Grand) ;

2° *Le même syndrome peut survenir sans qu'il existe de lésions nerveuses décelables ;*

3° *L'extrait hypophysaire postérieur jouit de propriétés électives sur la polyurie du diabète insipide* ; l'intensité et la rapidité de cette action est telle qu'on ne peut nier l'existence, dans l'extrait hypophysaire postérieur, d'une substance douée d'une action pharmacodynamique spéciale

Ces trois faits une fois admis, nous rappellerons que le trouble essentiel du diabète insipide réside dans une anomalie dans le métabolisme de l'eau. ou, si l'on préfère, un abaissement du seuil de l'eau

Cet abaissement peut ressortir de mécanismes multiples. L. Ambard admet dans ce cas deux facteurs, l'un nerveux et l'autre humoral. Le facteur nerveux relèverait d'une lésion du plancher du quatrième ventricule, du centre infundibulo-tubérien ou même d'autres régions nerveuses. Le facteur humoral ressortirait d'une ingestion excessive d'eau, de la présence de certaines toxines (tuberculine).

Pour notre part, nous pensons que les deux grands types de diabète insipide (sans exclure d'une façon absolue la possibilité de diabète d'ordre humoral d'autre origine) se classent de la façon suivante :

1° Il existe *un type de polyurie insipide qui réagit spécifiquement à l'extrait hypophysaire postérieur* ; cette substance se révèle comme une véritable hormone. Dans ces conditions, il est rationnel de penser que le fonctionnement du lobe postérieur de l'hypophyse est anormal et

(1) Rathery, Julien Marie et Maximin, *Soc. méd. des hôp.*, 15 juin 1927.

(2) Dans l'expérience de Veil avec le NaCl, la simple injection de post-hypophyse modifie immédiatement les échanges d'eau et de sel troublés dans le diabète insipide.

par conséquent que la sécrétion de l'hypophyse joue bien un rôle dans le métabolisme de l'eau et le mécanisme de la diurèse. C'est le diabète *insipide ordinaire* ou *diabète hypophysaire.*

2° Il existe *un type de polyurie insipide qui n'est que peu ou pas modifié par l'extrait hypophysaire postérieur* : ces cas sont, cliniquement, beaucoup plus rares que les précédents ; ils représentent une minorité très nette ; ils existent indubitablement au point de vue expérimental ; peut-être certains d'entre eux appartiennent-ils à la polyurie due à une lésion de la zone infundibulo-tubérienne. Mais d'autres régions nerveuses que celles-ci pourraient également les provoquer. Il s'agit là de *diabète insipide d'origine nerveuse.*

Nous étudierons dans un prochain travail les résultats thérapeutiques obtenus par l'emploi de l'extrait hypophysaire postérieur dans le diabète insipide hypophysaire.

OU EN SONT LES STATISTIQUES DES RÉSULTATS DU NOUVEAU TRAITEMENT DE LA PARALYSIE INFANTILE

PAR

le Dr H. BORDIER
Professeur agrégé à la Faculté de médecine de Lyon.

Le traitement moderne de la poliomyélite antérieure aiguë au moyen de la radiothérapie seule ou associée à la diathermie a donné lieu, ces temps derniers, à d'assez nombreuses publications : les auteurs qui se sont occupés de cette importante question ont bien compris la technique et l'opportunité des différents éléments de la physiothérapie dans la paralysie infantile. Malheureusement, la bibliographie qui a servi à la rédaction de ces articles est loin d'être complète : la somme des travaux, mémoires et rapports qu'a suscités la nouvelle méthode depuis que je l'ai fait connaître en janvier 1921 (1) est déjà considérable, comme on le verra par l'index bibliographique ci-après.

Il est d'autant plus regrettable que la liste des documents utilisés pour l'exposition des résultats thérapeutiques ait été incomplète que, pour une appréciation équitable de la méthode et des effets de ses divers éléments, trois mémoires récents ont été ou ignorés ou omis et qui pourtant émergent pour ainsi dire de tous ceux qui ont été publiés, étant données leur réelle importance et la grande compétence, soit en pédiatrie, soit en radiologie, de leurs auteurs : ce sont ceux de L. Turano, de Rome ; de Léon Tixier, de Paris, et du professeur Berghinz, de Padoue.

Le mémoire de L. Turano est précieux, car il permet de se former une opinion très documentée sur la valeur de la radiothérapie *employée seule* dans la poliomyélite et de fournir une réponse aux incertitudes mentionnées dans certains articles (2) et relatives à l'efficacité de la radiothérapie.

L. Turano en a étudié très sérieusement les effets à l'Institut de radiologie du professeur Ghilarducci, où des examens électro-diagnostiques très complets et sévèrement poursuivis ont toujours précédé et accompagné le traitement des malades (3). Dans tous les cas traités, la radiothérapie *seule* a été appliquée : on pourra donc ainsi juger de l'efficacité de cet agent thérapeutique par les résultats obtenus.

Sur treize malades dont les observations résumées ont été publiées dans les *Archives de médecine des enfants* (4), douze présentaient la réaction de dégénérescence totale des muscles frappés de paralysie soit aux membres inférieurs, soit aux membres supérieurs : L. Turano a obtenu huit guérisons, cinq améliorations dont quelques-unes très notables ; ce qui a conduit Turano à formuler les conclusions suivantes : « Les rayons X agissent favorablement dans la maladie de Heine-Medin ; aucun des autres traitements appliqués jusqu'à présent dans cette affection n'a fourni des résultats comparables. Les irradiations des segments médullaires lésés doivent être faites aussitôt que possible après l'apparition des phénomènes paralytiques et avant que se soient installées des lésions irréparables dans les cellules nerveuses. Les rayons X semblent agir en produisant une action anti-inflammatoire très nette et secondairement une action légèrement stimulante sur les cellules non encore détruites par le processus poliomyélitique. »

Le mémoire très volumineux (55 pages) du professeur Berghinz est consacré à un bien plus grand nombre de cas que le précédent : avec son assistant (Chizzola), il a traité 55 malades par la radiothérapie, la diathermie et quelquefois l'électrothérapie ordinaire. Les résultats constatés

(1) *Revue médicale française*, janvier 1921, p. 289.

(2) Voy. *Presse médicale*, 7 décembre 1927.

(3) *La Pediatria*, 15 septembre 1924, p. 1081.

(4) Septembre 1925, p. 543.

par ce maître en pédiatrie ont donné un pourcentage de 16 pour les guérisons, de 75 pour les améliorations et de 9 pour les effets médiocres ou nuls. En conclusion, le professeur Berghinz (1) écrit : « Il serait simple d'affirmer que les succès sont la conséquence de la régression spontanée et ne sont pas du tout dus au traitement, en niant ainsi la valeur de nos efforts thérapeutiques. La réponse à cette critique est donnée par les documents et statistiques qui comprennent quelques guérisons complètes avec réapparition des réflexes, avec absence d'atrophie, avec absence constante des habituels troubles trophiques et circulatoires (fait en lui-même merveilleux) et enfin par la constance des améliorations assez rapides si on compare des cas traités avec des cas identiques non traités par la méthode de Bordier : ces efforts thérapeutiques me font un devoir de la pratiquer et de la conseiller. »

Le troisième mémoire enfin, de date encore plus récente, est celui de Léon Tixier, médecin des hôpitaux de Paris et spécialisé dans les maladies des enfants : après avoir examiné les résultats plutôt décevants que donne la sérothérapie dans la poliomyélite antérieure aiguë et montré que la paralysie infantile est aussi grave aujourd'hui qu'autrefois, contrairement à l'opinion émise par certains auteurs, Tixier en arrive à comparer la condition des poliomyélitiques d'autrefois à celle des malades traités par la nouvelle méthode. « Je vois, dit-il, en moyenne une ou deux fois par an, des infirmes que l'on me conduit à ma consultation ; ce sont de malheureux enfants chez lesquels on a laissé s'instituer les reliquats paralytiques, et c'est seulement après une année d'attente que les parents se sont décidés à consulter. Je puis opposer à ces faits lamentables une série d'une douzaine d'observations où j'ai été appelé très peu de temps après le début de la poliomyélite. Dans tous ces cas, j'ai conseillé l'application du traitement de Bordier et j'ai confié mes malades au spécialiste très peu de temps après la disparition de l'état aigu fébrile. J'ai eu la très grosse satisfaction de voir tous mes petits malades guérir, les uns entièrement sans aucun reliquat, les autres avec des reliquats tellement minimes que leur existence de tous les jours n'en est nullement entravée... *C'est donc un devoir impérieux pour tout médecin de confier aux spécialistes les malades atteints de paralysie infantile.* Si la radiothérapie nous paraît être la partie la plus importante du traitement de Bordier, puisqu'elle s'adresse à la cause même des désordres fonctionnels, on aurait grand tort de négliger les autres modes de traitement, c'est-à-dire la diathermie et l'électrisation (2). »

(1) *Atti della Societa medico-chirurgica di Padova*, 29 janvier 1926.

Ce même auteur, dans une Revue générale synthétique consacrée à la médecine infantile (3), termine son article par ces lignes (que je m'excuse de transcrire ici) : « On a le droit de s'étonner que le traitement de Bordier — auquel on ne saurait jamais assez rendre hommage — ne soit pas universellement appliqué. »

J'ajouterai, et je ne le dirai jamais assez, que la technique, aussi bien en radiothérapie qu'en diathermie, joue un grand rôle dans les effets obtenus par le traitement que j'ai préconisé : ces effets seront médiocres ou nuls avec une technique défectueuse — si par exemple les rayons sont dirigés sur la moelle dans le plan des apophyses épineuses — tandis qu'ils seront presque toujours très appréciables avec une technique correcte.

C'est pour cela qu'il serait à souhaiter que l'on fasse pour la poliomyélite, tant chronique qu'aiguë, ce qui a été fait — grâce à l'initiative de mon regretté maître Bergonié — pour le cancer, c'est-à-dire qu'on institue, dans les principales villes, des Centres où seraient appliqués les différents agents thérapeutiques modernes, radiothérapie, diathermie, galvanisation, balnéation, etc.

Étant donnés les résultats que fournit la méthode, bien appliquée, dans la grande majorité des cas, dans les cas que j'appellerai de gravité moyenne, depuis une amélioration plus ou moins prononcée, jusqu'à une guérison, le rendement de tels Centres serait loin d'être négligeable, en soustrayant un grand nombre d'enfants, d'adolescents ou d'adultes à de cruelles infirmités.

Pour terminer, je veux dire quelques mots du Congrès des pédiatres, tenu à Lausanne du 29 septembre au 1er octobre 1927, où la question de la physiothérapie de la poliomyélite antérieure aiguë a été étudiée (4) : les médecins qui ont pris part à la discussion ont été en grande majorité favorables à l'utilité de la nouvelle méthode thérapeutique. A ce Congrès aussi, on a apporté des résultats qui méritent d'être mentionnés. Ainsi, MM. Leite-Lage, Guedes et Luzes ont obtenu, sur 44 malades, 6 insuccès, 17 améliorations sensibles et 21 guérisons, soit 48 p. 100.

C'est une statistique que feront bien de méditer ceux qui ne sont pas encore bien convaincus de

(2) *L'Œuvre médicale*, mars 1927, p. 65.
(3) *Revue médicale française*, mai 1927, p. 431.
(4) *Presse médicale*, 23 novembre 1927.

l'efficacité du nouveau traitement de la paralysie infantile.

Bibliographie concernant le traitement de la paralysie infantile par la méthode de Bordier jusqu'à la fin de 1927. — BALLI (R.), *Radiologia medica*, 25 mai 1921.

BERGAMINI, *Soc. med.-chir.*, Modena, 21 déc. 1921 ; *Atti Bollett.*, 1921-1922, anno XXII-XXIII, p. 18 ; *La Clinica pediatrica*, n° 6, anno 1922 ; *Archives de médecine des enfants*, t. XXVI, septembre 1923, p. 521 ; *Congresso interregional dei radiologi e ortopedici*, Modena, 8 juin 1924 ; *Giorn. di climatologia e terapia fisica*, Milano, 1925 ; *Le Monde médical*, 15 octobre 1926 ; *Arch. d'électr. méd.*, janvier 1927, p. 30 ; *Archivio di radiologia*, anno II, fasc. 5, 1926.

BERGHINZ, *Atti della Soc. med.-chir. di Padova*, 29 janvier 1926.

BERTRAND, *Arch. d'électr. méd.*, janvier 1927, p. 35.

BORDIER (H.), *Arch. d'électr. méd.*, t. XXIV, 1914, p. 645 et suiv. ; *Arch. d'électr. méd.*, t. XIX, 1911, p. 461 ; *Revue médicale française*, janvier 1921, p. 289 ; *Le Monde médical*, octobre 1922 ; *Le Scalpel*, Bruxelles, septembre et octobre 1923 ; *Congrès de l'Assoc. fr. pour l'avancement des sciences*, Bordeaux, 1923 ; *Le Monde médical*, 15 décembre 1923 ; *La Presse médicale*, 10 mai 1924, n° 38, p. 414 ; *Comptes rendus de l'Académie des sciences*, t. CLXXX, 16 février 1925, p. 554 ; *Le Monde médical*, 15 mai 1925, p. 425 ; *Paris médical*, 25 avril 1925 ; *Arch. d'électr. méd.*, octobre 1925, p. 116 ; *La Presse médicale*, n° 48, 17 juin 1925 ; *Arch. de méd. des enfants*, t. XXVIII, n° 9, septembre 1925, p. 537 ; *Congrès de l'Assoc. française pour l'avancement des sciences*, Lyon, 1926 ; *Arch. d'électr. méd.*, janvier 1927, p. 34 ; *Arch. d'électr. méd.*, juin 1902 ; *Bulletin de l'Académie de méd.*, 6 février 1917 ; *Arch. d'électr. méd.*, février 1919 ; Diathermie et diathermothérapie, quatre éditions successives de 1922 à 1927, Paris, Baillière ; *Acta psychiatrica et neurologica*, vol. II, fasc. 1, 1927, et *Overgedrukt cutneurotherapie*, Jargang, 1927, n° 5 ; *The Lancet*, 4 décembre 1926, p. 1181 ; *Paris médical*, 16 décembre 1922, p. 533 ; *Comptes rendus de l'Acad. des sciences*, 4 janvier 1927 ; *Le Monde médical* 15 mai 1927, p. 573.

BOURGUIGNON, *Bulletin de la Soc. franç. d'électrothér. et de radiol.*, décembre 1923, p. 259.

CASTELLS et CARULLA, *Revista de diagnostico y tratamiento fisicos*, año I, août 1925.

CASTRONOVO, *La Pediatrica*, t. XXVV, n° 2, 15 janvier 1927.

CHIZZOLA (G.), *Atti della Soc. med.-chir. di Padova*, 29 janvier 1926 ; même mémoire en français in *Paris médical*, 22 janvier 1927, p. 93.

CHUITON, KERGROHEN et PHILIPPON, *Annales de méd. physique d'Anvers*, 1924, fasc. 20, p. 11.

COMBY, *Arch. de méd. des enfants*, t. XXVIII, 1925, n° 1.

DEBEDAT, *Soc. de méd. et de chir. de Bordeaux*, 19 mars 1926 ; *Presse médicale*, 17 avril 1926.

DELHERM, Rapport sur le nouveau traitement de la paralysie infantile présenté au *Congrès de l'Assoc. française pour l'avancement des sciences*, Grenoble, 1925.

DELHERM et LAQUERRIÈRE, *Arch. d'électr. méd.*, août-septembre 1925, p. 85.

DUHEM (P.), *Bulletin de la Soc. franç. d'électroth. et de radiol. méd.*, novembre 1925, p. 308 ; Conférence faite à la *Soc. franç. d'électrothérapie*, novembre 1925 ; *Rapport au Ve Congrès des pédiatres de langue française*, Lausanne, 29 septembre-1er octobre 1927.

FRŒLICH, *Revue méd. de l'Est*, t. LV, n° 10, 15 mai 1927, p. 249.

GAUDUCHEAU, *Congrès de l'Assoc. française pour l'avancement des sciences*, Liége, août 1924.

GEMERT, *Zeitschr. f. ärtzliche Fortbildung*, 1er février 1925.

GIACARDY et DURAND-DASTES, *Toulouse médical*, 15 mai 1927, p. 315.

HEALD, *Clinical Journal*, London, t. LIII, 1924, p. 222-228.

HIRTZ, *Archives d'électr. méd.*, t. XXXIV, juin 1924, p. 191.

ISTRIA (Antonio d'), *Archivio di Radiologia*, anno I, fasc. 1, janvier-février 1925.

JAULIN et LIMOUZI, *Congrès de l'Assoc. française pour l'avancement des sciences*, Bordeaux, 1923 ; *Arch. d'électr. méd.*, t. XXXVII, 1923, p. 246.

KOWARSCHIK (J.), Die diathermie, 4te anfl. 1924, p. 140.

KRAUS (I.), *Zeitsch. f. d. ges. phys. Thera.* 30, p. 124, 1925.

LABAU, *Congrès de l'Assoc. française pour l'avancement des sciences*, Lille, 1909 ; *Arch. d'électr. méd.*, t. XVII, 1909, p. 606.

LABORDERIE, *Arch. d'électr. méd.*, octobre 1925, p. 145 ; *Journal des praticiens*, 23 janvier 1926, n° 4, p. 52.

LAIGNEL-LAVASTINE, *Soc. méd. des hôpitaux de Paris*, 22 mai 1925.

LAQUERRIÈRE et DELHERM, *Congrès de l'Assoc. franç. pour l'avancement des sciences*, Grenoble, 1925.

LAQUERRIÈRE et MALLEIN-GERIN, *Soc. d'électr. et de radiod.*, 25 octobre 1925.

LAQUERRIÈRE et DELHERM, *La Médecine*, mai 1926, n° 8, p. 586.

LAQUERRIÈRE et LEHMANN, *Congrès de l'avancement des sciences*, Lyon, 1926 ; *Arch. d'électr. méd.*, janvier 1927, p. 33.

LEHMANN et MALLEIN-GERIN, *Soc. franç. d'électrod. et de radiol.*, 2 mars 1926.

LEREBOULLET, *Arch. de méd.*, mars 1924.

LUCA (DE), *Giorn. di ellettr. med.*, IV, V, VI, *Istituti di radiol. e di elettr. della R. universita di Roma*, 1922.

LUPO (M.), *Diario radiolo*, anno III, n° 6, 1925.

MALLEIN-GERIN, *La Pratique médicale française*, août 1925.

NOBÉCOURT, *Progrès médical*, 22 avril 1922.

NOBÉCOURT et DUHEM, *Presse médicale*, 9 mars 1924.

PHILIPS (H.-B.), *Journ. Am. med. Assoc.*, t. LXXXII, 1924, p. 1847.

RAVINA (A.), Le mouvement médical de la *Presse médicale*, 7 décembre 1927, n° 98.

ROBERT, Thèse de Lyon, 1925.

ROUSTAN et AYMES, *Comité médical des Bouches-du-Rhône*, mars 1926 ; *Presse médicale*, 14 avril 1926.

SABATUCCI, *Il Policlinico, sez med.*, fasc, 1924, p. 569 ; *Atti del Assoc. romana tra i cultori della ellettrol. e della radiol. med.*, janvier 1923.

SABERTON (Cl.), Diathermy in medical and surgical practice, 1920, p. 54.

SÉGUIN, Thèse de Paris, 1924.

SERENA et GHILARDUCCI, *Atti della Assoc. romana tra i cultori della Elettr. e delle radiol. medica*, 2 mai 1922.

SIMONINI (R.), *Giorn. del medico pratiche*, Livorno, fasc. 2, 3, 1923.

SPEDER, *Le Maroc médical*, juin 1920, n° 6, p. 196 ; *Paris médical*, 18 juillet 1925.

STOCKES (Ch.), *Med. Journ. and Record*, 1925, p. 543.

TINEL, Paralysie infantile, in *Traité de pathologie médicale*, Collection Sergent, Paris, Maloine, 1923.

TIXIER (L.-C.), *L'Œuvre médicale*, mars 1927, p. 65 ; *Revue médicale française*, mai 1927, p. 431.

TURANO, *La Pediatria*, t. XXIII, fasc. 18, 15 septembre 1924, p. 1081.

ZIMMERN, *Arch. d'électr. méd.*, août-septembre 1925, p. 85.

LE VIRUS TUBERCULEUX
FORMES MYCÉLIENNES ET FORMES FILTRANTES

PAR

le Dr J. DUMONT

Ancien interne des hôpitaux.

Toute une série de recherches pratiquées dans ces dernières années ont modifié profondément nos idées sur la biologie du bacille tuberculeux. Elles sont intéressantes non point seulement par leur portée scientifique, mais par les horizons thérapeutiques nouveaux qu'elles nous font prévoir. Rapprochées des investigations analogues pratiquées sur les spirilles et les trypanosomes, sur les virus filtrants, sur d'autres bactéries, elles permettent de supposer que les microbes ont un cycle évolutif beaucoup plus compliqué qu'on ne le supposait.

On admettait jusqu'à ces dernières années que le bacille tuberculeux, non acido-résistant dans les premières heures de son développement, se montre à l'état adulte, dans les cultures et les produits pathologiques, sous forme d'une bactérie fuchsinophile, acido-alcoolo-résistante, présentant des portions protoplasmiques gramophiles (granulations de Fontès). On considérait sa culture comme difficile et lente, exigeant des milieux glycérinés ou des mélanges synthétiques compliqués. On admettait que son inoculation aux animaux réceptifs, en particulier au cobaye, à l'état de quelques unités, suffisait pour causer une tuberculose expérimentale ulcéro-caséeuse, décelable macroscopiquement, histologiquement folliculaire.

Un certain nombre de points paraissaient cependant obscurs dans l'histoire de la phtisie. Tous les expérimentateurs avaient noté que des produits pathogènes, non bacillaires, ou ne contenant que des bacilles infiniment rares, étaient cependant virulents ou capables de cultiver. C'est ainsi que le liquide de la pleurérie séro-fibrineuse ou purulente, malgré qu'il soit le plus souvent, à l'examen direct, amicrobien, pousse assez bien sur milieu de Vetter ou de Pétroff. Les abcès froids, le lupus, les tubercules hépatiques ne présentent point de bacilles visibles, malgré que leur inoculation soit positive dans la grosse majorité des cas. De même, le problème de la tuberculose dite fermée est resté des plus obscurs : au cours des pneumonies, ou des broncho-pneumonies caséeuses, l'examen de l'expectoration par les procédés courants peut être négatif; au cours de tuberculoses pulmonaires évolutives, on voit se succéder des phases d'élimination bacillaire suivies d'asepsie spécifique de l'expectoration malgré l'évolution progressive et extensive de la suppuration. Much avait cru trouver l'explication de ces faits en supposant que dans ces cas le bacille était éliminé, non point sous la forme de bactérie fuchsinophile, mais sous l'aspect de granulations gramophiles isolées (granulations de Much). Cette notion, vivement combattue en France, reprend une certaine valeur à la lumière de faits nouveaux qui ont été précisés par l'école de M. Calmette, par MM. Vaudremer et Hauduroy, par MM. Bezançon et Philibert.

Ce n'est pas à dire qu'une partie des observations que nous allons analyser aujourd'hui n'eussent pas été vues par les premiers expérimentateurs du bacille tuberculeux. MM. Roux, Nocard et Metchnikoff, dès 1885, avaient noté les formes mycéliennes, leur ressemblance avec certains actinomyces ; Hérard et Cornil avaient retrouvé ces aspects dans la paroi des vieilles cavernes tuberculeuses. Babès et Levaditi avaient décrit les formes granulaires fuchsino ou gramophiles. Ces détails auxquels on n'avait attaché qu'une valeur minime au point de vue médical et épidémiologique, ne dépassant point par leur portée le tube d'une culture, prennent à la lumière des faits nouvellement décrits une importance considérable; car il est certain aujourd'hui que le bacille tel que nous avons appris à le connaître n'est qu'une des formes du virus, capable à certains moments de son existence de prendre une morphologie mycélienne, et même, à la façon d'un ultra-virus, de filtrer à travers une bougie de porcelaine.

***

Tous les bactériologistes ont noté que dans les premières heures de son développement, le bacille tuberculeux est dépourvu d'acido-alcoolo-résistance. On a même prétendu qu'à cette époque il était mobile et cilié (Calmette). C'est seulement au bout de quelques jours, poussant sur un milieu approprié, qu'il affecte la forme d'un bâtonnet gracile fuchsino-gramophile.

Depuis 1913, MM. Bezançon et Philibert se sont attachés à ce problème en prenant pour sujet d'étude le voile qui se forme sur le bouillon glycériné, ou les cultures sur milieu solide glycériné.. Au lieu d'en faire des frottis, ils ont proposé d'en déterminer la structure en le fixant dans l'alcool absolu et en pratiquant des coupes après inclusion dans la paraffine. Dans ces conditions, l'étude d'une culture adulte montre que ce voile, épais de plusieurs millimètres, est formé de deux parties; l'une jeune, en contact direct avec l'air, ne se colore pas sous l'influence de la fuchsine, ni sous celle du Ziehl : elle est cyanophile; l'autre adulte, en contact avec le liquide, est formée de bacilles acido-résistants.

Sous sa forme cyanophile, le virus affecte une morphologie très spéciale ainsi décrite par ces auteurs (1) :

« Elle se dispose en bandes dessinant des colonnes, des travées qui se recourbent et se rejoignent, délimitant des aréoles claires, plus ou moins circulaires sur la coupe. Cette substance se tasse en une bande longitudinale, parallèle à la surface du milieu, aussi bien à la base qu'à la superficie du voile. Elle pré-

(1) BEZANÇON et PHILIBERT, *Presse médicale*, 1926, n° 3, p. 33.

sente une structure membraniforme et fibrillaire et donne l'impression d'être formée soit d'une membrane striée longitudinalement, soit plutôt de fibrilles disposées parallèlement, et toujours suivant le grand axe des colonnes. »

C'est dans ces nervures cyanophiles que le bacille se différencie, semblant se substituer au filament comme l'article d'un mycélium. Les corpuscules gramophiles s'observent non seulement au niveau des bactéries, mais encore dans le filament cyanophile sous forme de points isolés ou de longues chaînettes.

L'étude évolutive de la culture permet encore mieux de préciser cette différenciation. Sur la culture jeune, les formes cyanophiles sont seules visibles. Dans celle de quinze à vingt jours, les bactéries acido-résistantes se différencient dans la profondeur. Dans celle de soixante jours, les corpuscules de Much sont nettement prédominants. Dans celle de deux cents jours, les bacilles acido-résistants ont presque complètement disparu, les corpuscules gramophiles sont très abondants, la substance cyanophile est moins nettement striée et paraît se résoudre à son tour en grains.

Si, enfin, au lieu de couper un voile, on prend pour sujet d'études les grumeaux qui flottent à la surface du liquide, lorsque la membrane a plongé, si on les étudie directement, on voit qu'ils ont la structure générale d'une rosace dont le centre est formé de bactéries fuchsinophiles, les parties périphériques ne comportant que des travées cyanophiles disposées radiairement et formant la zone d'extension de culture secondaire.

On peut conclure de ces patientes et délicates recherches que le bacille de Koch n'est que l'un des états du virus tuberculeux. Jeune, il affecte une forme linéaire, continue de coloration ubiquitaire. Dans ces trabécules se différencient les bactéries fuchsinophiles à granulations gramophiles. Plus tard, enfin, la granulation persiste seule, considérée tout d'abord comme une forme de dégénérescence, regardée aujourd'hui comme une forme de résistance.

Les investigations appliquées aux produits pathologiques humains ou animaux donnent des résultats beaucoup moins précis. On n'a pu déceler d'une façon certaine dans les lésions tuberculeuses de formes cyanophiles en travées allongées. Seule, la constatation de bacilles acido-résistants est possible (1). Par contre, dans le pus des abcès froids fermés, on peut découvrir facilement les granulations gramophiles isolées ou groupées en chaînettes, dont l'intérêt diagnostique et didactique est aujourd'hui évident. Dans les crachats, par suite de la flore adventice des bronches supérieures et du pharynx, par suite de débris cellulaires, leur constatation est beaucoup plus aléatoire Cette question serait intéressante à poursuivre en étudiant la coupe de viscères tuberculeux, normalement aseptiques, et notamment la coupe du foie où la plupart des auteurs ont noté la rareté de formes acido-résistantes. Mais, d'ores et déjà, la filiation du bacille tuberculeux avec les mycoses est certaine, et les appellations de *Sclerothrix Kochii* (Metchnikoff) ou *Mycobacterium tuberculosis* (Lehmann et Neumann) sont parfaitement justifiées.

***

M. Vaudremer a repris ces recherches (2) en partant de cultures sur milieux synthétiques (succinate d'ammoniaque à 5 p. 1 000) ou sur milieux pauvres, tels que le bouillon de pommes de terre ou de pois de lupin. Les cultures, d'abord peu abondantes et tardives, se développent ensuite plus rapidement au fur et à mesure de l'adaptation au milieu : c'est ainsi que sur gélose ordinaire le bacille arrive à coloniser au voisinage de l'eau de condensation en quarante-huit heures ; peu acido-résistant, il est surtout gramophile et perd assez souvent, mais non constamment, sa virulence pour le cobaye.

Sur bouillon de pommes de terre, la culture se développe luxuriante, en voile ; le bacille se présente sous une forme longue, zoogléique dont l'acido-résistance n'est manifeste qu'au centre, au point où les colonies sont directement oxygénées par le tube d'aération ; il a perdu son pouvoir toxigène.

Si l'on étudie les flocons qui poussent en profondeur, le bacille n'a plus aucune acido-résistance : il est cyanophile ou gramophile et prend une forme très spéciale : il est formé d'amas zoogléiques irréguliers, rattachés les uns aux autres par de longues travées très fines, limitant des zones vides trapézoïdales ou triangulaires. Dans ces filaments se différencient des granulations très fines, et des éléments ovalaires de volume variable comparables à des cellules de levure ou mieux à des arthrospores.

Dans l'un ou l'autre cas, ces cultures repiquées sur milieux glycérinés reproduisent la bactérie acido-résistante à l'état pur ; il ne s'agit donc pas d'artefact ; toutefois, les cultures profondes ne sont plus cultivables que sur milieu pauvre et sous forme mycélienne au bout de quelques mois.

Ajoutons que par cultures sur milieux analogues MM. Arloing, Dufourt et Malartre (3), en partant du « virus homogène », et en ajoutant des doses infinitésimales de sels organiques de terres rares, sont arrivés à reproduire aisément des formes filamenteuses et ramifiées, groupées en touffes, souvent recourbées en crochet ou renflées en massue.

***

Ces constatations si curieuses, rapprochées de recherches faites parallèlement sur d'autres bactéries

(1) Notons cependant que M. Philibert aurait retrouvé la forme cyanophile dans l'expectoration d'une tuberculose fibreuse et M. Valtis dans les frottis ganglionnaires d'un cobaye inoculé avec le virus filtrant.

(2) VAUDREMER, *Paris médical*, nº 1, 5 janvier 1924, p. 26.

(3) ARLOING, DUFOURT et MALARTRE, *Paris médical*, 2 janvier 1926, nº 1, p. 22.

et sur les protozoaires, ont incité les phtisiologues à reprendre des expériences de filtration dont les premières sont dues à Fontès (1910) et n'avaient suscité que peu d'enthousiasme. Ce savant eut l'idée de filtrer à travers une bougie Berkefeld le pus d'abcès froid et d'inoculer au cobaye le liquide obtenu. Il constata dans la rate et les ganglions des formes granulaires. L'inoculation de la rate à un second animal détermina l'éclosion d'une tuberculose caséeuse bacillifère. Ces essais, repris par M. Philibert sans succès, ont été répétés dans ces dernières années et donnèrent des résultats positifs dans un pourcentage important. Durand et Vaudremer sont partis de pus d'abcès froid, Valtis de crachats autolysés à l'étuve à 38°, Arloing et ses élèves de liquide céphalo-rachidien, de liquide pleural, séro-fibrineux ou purulent, d'urine (1), de pièces anatomiques. Dans les cas heureux, l'inoculation entraîne une tuberculisation sous une forme spéciale. Tantôt, et c'est le cas le plus rare, on obtient une tuberculose caséeuse classique, lymphatique et ascendante, mais au cours de laquelle le chancre d'inoculation n'apparaît point, malgré que les réactions tuberculiniques soient normales (2). Tantôt, et c'est le cas le plus fréquent, l'animal paraît sain durant deux à trois mois, puis il se cachectise et meurt au cinquième mois. On ne constate alors aucune autre lésion que de petits foyers purulents au niveau des poumons (Valtis) et surtout une hypertrophie ganglionnaire généralisée ou localisée au système lymphatique abdominal ou trachéo-bronchique. On retrouve à l'examen direct des bacilles fuchsinophiles ; mais ici les réactions tuberculiniques ne sont positives qu'avec des doses massives inoculées par intradermo ; elles sont tardives et très temporaires. D'après Valtis, l'inoculation en série de ce « virus filtrant » reproduirait la même maladie expérimentale, sans lésions folliculaires, avec une sclérose ganglionnaire pure. Si une tuberculose caséeuse se développe, elle est discrète et d'évolution fort lente, indiquant qu'on ne peut remonter la virulence de la souche originelle.

Dans d'autres cas enfin, l'animal inoculé résiste et ne présente aucun signe de tuberculisation (virus labile des auteurs lyonnais).

***

En partant non plus des produits pathologiques, mais des cultures mycéliennes, Vaudremer est arrivé à en maintenir la permanence et la morphologie malgré des filtrations intercalaires sur bougie Chamberland L^2 et L^3. Puis, avec Hauduroy, il a utilisé des souches acido-résistantes développées sur milieu glycériné dont le filtrat cultivé reproduit directement la forme cyanophile. Ici encore, la virulence se modifie : l'inoculation sous-cutanée ne détermine qu'une induration locale passagère et l'animal survit. L'inoculation intraveineuse cause l'adénopathie, parfois des périarthrites assez semblables au rhumatisme décrit chez l'homme par Poncet, et même des abcès froids cervicaux ou inguinaux. Ce pus ensemencé sur milieu de Petroff permet de retrouver le bacille sous forme de granules, puis de bactéries fuchsinophiles de virulence modifiée. En effet, l'inoculation sous-cutanée de ces rétrocultures cause une escarre rapide, sans tuberculisation. L'inoculation intraveineuse détermine la mort rapide en cinq à six jours ou la guérison. Les animaux survivants sont partiellement immunisés contre l'inoculation massive de bacilles virulents, car il se forme une tuméfaction locale qui se ramollit et se vide sans déterminer la formation de chancre.

Le cycle vital du bacille tuberculeux est ainsi complètement réalisé. En partant de bactéries fuchsinophiles, on obtient par filtration des formes cyanophiles que l'on retrouve à l'examen direct et en culture, sous leur forme primitive, dans le pus des abcès. Il est inutile de souligner l'intérêt de ces recherches qui ouvrent de nouvelles voies de recherches dans l'immunothérapie de la phtisie.

***

Les résultats obtenus au laboratoire peuvent d'ores et déjà être rapprochés de certains faits anatomo-cliniques dont l'étiologie était jusqu'alors obscure. On ne peut s'empêcher d'homologuer la maladie expérimentale causée par le virus filtrant et la tuberculose de la seconde enfance où les localisations ganglionnaires généralisées ou localisées aux groupes trachéo-bronchiques et mésentériques tiennent une si grande importance. De même l'origine tuberculeuse de l'athrepsie et du rachitisme si longuement discutée, éliminée comme cause efficiente par suite de la banalité des lésions histologiques, mérite d'être reprise ; car il est prouvé aujourd'hui que la bacillose, ainsi que le voulait Landouzy, peut évoluer sans lésions tuberculeuses. Dans la tuberculose de l'adulte, le problème ne paraît guère modifié ; il faut noter cependant que le virus filtrant semble être en cause dans certaines localisations discutables, en particulier dans les purpuras dont M. Paisseau montrait récemment les particularités bactériologiques (3). La question de la bacillémie, indiscutable cliniquement et anatomiquement dans la pathogénie des tumeurs blanches, de la méningite tuberculeuse, mérite d'être revisée ; car il est légitime d'admettre que le virus tuberculeux est véhiculé par les canaux lymphatiques ou sanguins sous une autre forme que celle qui nous est connue.

C'est surtout le sujet de la transmission hérédi-

(1) Hauduroy, *Journal de physiologie et pathologie générales*, t. XXV, 1927, nos 2 et 3. — Valtis, *Presse médicale*, 28 janvier 1928, p. 113, no 8.

(2) F. Arloing, Dufourt et Malartre, *Clinique et Laboratoire*, no 7, 20 juillet 1926, p. 127. — Hauduroy, *Presse médicale*, no 15, 20 février 1926, p. 227.

(3) Paisseau et Vialard, *Soc. méd. des hôpitaux de Paris*, 1927, p. 1461.

taire de la tuberculose qui a incité les recherches actuelles. On admettait récemment encore que la tuberculose n'est pas contagieuse et, de fait, chez l'homme, les cas de tuberculose fœtale ou du nouveau-né sont exceptionnels (1). Malgré les recherches expérimentales de MM. Landouzy et Læderich (2), on supposait que la phtisie maternelle ne tue aucunement l'enfant, qu'elle entraîne peut-être un état dystrophique, une prédisposition humorale, et l'on opposait l'hérédité de terrain habituelle à l'hérédité de graine exceptionnelle. Si l'enfant de tuberculeux devient si souvent bacillifère, c'est qu'il est contaminé par l'expectoration maternelle à l'occasion des quintes de toux ou de l'alimentation. De fait, si on sépare dès la naissance l'enfant nouveau-né de la mère contagieuse, on peut obtenir ainsi que l'ont montré MM. Couvelaire et Bernard, des résultats assez satisfaisants. Il faut noter cependant que le déchet initial (gestation, accouchement et trois premiers jours) est élevé chez les phtisiques, qu'il atteint 10,6 p. 100, « dépassant pour les enfants de tuberculeuses le déchet habituellement enregistré dans les statistiques générales » (3). La mortalité au cours du premier mois est de 14,4 p. 100, mais semble s'améliorer chaque jour avec les progrès de la puériculture. Néanmoins, chez ces enfants, ainsi que chez ceux qui sont plus âgés, on note des accidents de « dénutrition progressive » où, malgré l'apparence normale à la naissance, malgré l'allaitement au sein, malgré la séparation absolue et l'absence de contamination, s'installe une cachexie progressive que n'explique aucun lésion anatomique. Si les premières recherches de M. Lelong sont restées négatives, les investigations successives de M. Calmette et de ses élèves ont permis de retrouver *dans tous les cas*, par l'inoculation des viscères, une tuberculose du cobaye non caséeuse, analogue à celle qu'entraîne le virus filtrant.

Expérimentalement, d'ailleurs, le problème est résolu d'une façon non moins affirmative : MM. Landouzy et Læderich ont obtenu chez les fœtus de cobaye, de lapin, de chien des lésions granuliques ; MM. Calmette et Valtis, des lésions de tuberculose ganglionnaire non folliculaire et, d'après Valtis, ces expériences seraient positives à tout coup.

Il est donc avéré que le bacille tuberculeux peut traverser le filtre placentaire, mais il semble ne le faire qu'en modifiant sa morphologie et surtout sa virulence. Il est probable que l'enfant robuste est capable de s'en débarrasser et que, s'il est mis à l'abri des réinoculations successives, il pourra se développer normalement.

(1) DUFOURT, *Soc. méd. des hôpitaux de Lyon*, 8 décembre 1925.

(2) LANDOUZY et LÆDERICH, Étude expérimentale de l'hérédité tuberculeuse (*Presse médicale*, 1911, n° 83, p. 833).

(3) COUVELAIRE, Le nouveau-né issu de mère tuberculeuse (*Presse médicale*, 1927, n° 15, p. 225).

ACTUALITÉS MÉDICALES

Pancréas accessoires.

Les cas de pancréas accessoires sont rares, mais leur intérêt est grand à cause des diagnostics erronés qui sont presque toujours posés.

C'est à l'opération ou à l'autopsie que la cause des troubles est découverte. Le nombre des cas de pancréas accessoires extraits chirurgicalement dépasse à peine une douzaine, d'où la valeur de l'observation de M. le Dr AMADOR GUERRA (*Revista medica Cubana*, décembre 1927). Les pancréas aberrants peuvent exister sur tout le trajet du tube digestif, depuis le cardia. Il est rare qu'il existe plus d'une glande surnuméraire. Les îlots de Langerhans, qui manquent parfois, étaient très reconnaissables dans le cas de l'auteur. Presque toujours le malade est soigné pour ulcère. C'est ce qui se présenta dans le cas suivant : homme de trente-huit ans atteint de douleurs épigastriques tout de suite après les repas avec vomissements, et phénomènes de profonde asthénie. Constipation très opiniâtre. La palpation de la région pyloro-duodénale était très douloureuse et la radiographie montrait l'existence d'une déformation du bulbe duodénal et d'une stase alimentaire. Le diagnostic d'ulcère duodénal avec stase pylorique avait été posé. A l'intervention, on ne constata aucune lésion de l'estomac ni du duodénum. Mais, sur la face antérieure de la première portion du duodénum, près du bord inférieur, à quelques centimètres du pylore, on voyait un petit nodule rougeâtre de la dimension d'une noisette qui présentait au microscope tous les caractères d'un pancréas accessoire. L'intervention fit cesser les douleurs, mais il persista une constipation telle que l'auteur se vit autoriser à pratiquer contre elle une iléo-sigmoïdostomie, qui du reste fut sans effet réel.

MÉRIGOT DE TREIGNY.

Lambliase intestinale et cholécystopathies à lamblia.

G. PAPPALARDO (*Minerva medica*, 14 janvier 1928) rapporte 18 cas de lambliase intestinale observés en un an. Dans tous ces cas la symptomatologie était loin d'être nette et de permettre à elle seule le diagnostic ; le principal symptôme était une succession de périodes diarrhéiques entre lesquelles les selles étaient normales ; ces crises ne s'accompagnaient pas de ténesme. Les selles n'étaient pas dysentériformes et ne contenaient pas de sang ; la douleur était peu intense, parfois épigastrique, attirant alors l'attention du côté de l'estomac ; on observait parfois des élévations thermiques de brève durée, mais l'état général restait bon. Seul l'examen de laboratoire permettait le diagnostic, soit par la recherche du parasite dans les selles après une purgation saline, soit par examen après centrifugation du liquide duodénal recueilli par sondage. Les complications biliaires se manifestèrent une fois par un syndrome de colique hépatique, plus souvent par des symptômes gastriques.

L'unique moyen de faire le diagnostic était alors de pratiquer l'épreuve de Meltzer-Lyon, qui montrait de nombreux parasites dans la bile B, parfois plus riche que le liquide duodénal. Des examens répétés furent parfois nécessaires pour trouver le parasite. Mais l'auteur n'a jamais noté de réaction inflammatoire à proprement parler des voies biliaires.

JEAN LEREBOULLET.

Le traitement des tumeurs malignes.

H. AUBER, B. MENDEL et F.-P. TINOZZI (*Il Policlinico*, 5 mars 1928) rapportent les résultats obtenus par R. RAMPOLDI, qui emploie dans le traitement des néoplasmes l'abrine, alcaloïde du jequerity. Cet auteur dit avoir obtenu sur 23 cas traités 12 guérisons complètes. Le traitement, par applications locales de solutions concentrées, provoque, après une réaction inflammatoire assez intense, une diminution des douleurs et des hémorragies, et souvent une régression de la tumeur. Pour l'auteur, cette action serait due à une nocivité élective du glucoside vis-à-vis des cellules cancéreuses, doublée d'une action stimulante sur les cellules saines. La dose employée doit être suffisante et pénétrer en profondeur, sous peine de provoquer la formation d'anticorps qui neutraliseraient ultérieurement l'action du médicament. L'auteur rapproche ces résultats de ceux obtenus avec l'esculine, alcaloïde du marron d'Inde, qui aurait un pouvoir immunisant vis-à-vis des tumeurs malignes du rat.

JEAN LEREBOULLET.

La vaccination contre la tuberculose par injection sous-cutanée de B.C.G. chez les adultes ne réagissant pas à la tuberculine.

G. HEINBECK (*Annales de l'Institut Pasteur*, février 1928) a effectué à Oslo des vaccinations par injections de B.C.G. sur 51 élèves-infirmières, 163 habitantes d'Oslo et 300 paysans à cuti-réaction négative. Aucun des vaccinés n'a contracté la tuberculose, alors que, chez 12 infirmières non vaccinées à cuti-réaction négative placées dans des conditions de contage identiques on observa 4 cas d'infection tuberculeuse. Avant la vaccination, 23 p. 100 des infirmières à cuti-réaction négative contractaient la tuberculose. La vaccination ne donna à l'auteur que des accidents locaux sous forme de petits abcès froids qui guérirent tous en quelques semaines. La réduction des doses lui permit d'ailleurs, dans la suite, d'éviter cet ennui. La presque totalité des vaccinés revus au bout de quelques mois avaient une cuti-réaction positive.

JEAN LEREBOULLET.

Métalloprévention de la syphilis.

De nombreuses expériences effectuées sur le lapin par G. LEVADITI, V. SANCHIS-BAYARRI, Mlle SCHŒN et Mlle MANIN (*Annales de l'Institut Pasteur*, février 1928) ont montré à ces auteurs que le tellure et le bismuth conféraient un état réfractaire antisyphilitique durable, traduit tant par la non-éclosion d'un chancre à la suite d'inoculations d'épreuve pratiquées à plusieurs reprises que par la stérilité des ganglions poplités. La durée de cette prévention dépassait de beaucoup celle de la protection par les arsénobenzènes ou les dérivés arsiniques administrés *per os*. Le potentiel métallique rénal reflétait fidèlement le degré de cette prévention qui n'existait que si le taux métallique des organes, et en particulier du rein, atteignait certaines valeurs. A doses égales, certains composés étaient plus préventifs que d'autres (par exemple les dérivés insolubles du bismuth étaient supérieurs au Bi-élément finement divisé). Tout dépend, disent les auteurs, de l'élaboration plus ou moins rapide et parfaite des complexes protéo-métalliques qui assurent la spirochétolyse, et par conséquent la prévention ou la guérison de l'infection tréponémique.

JEAN LEREBOULLET.

Stérilité syphilitique.

Dans un article publié en septembre 1927 dans les *Annales des maladies vénériennes*, le Dr J.-E. Marcel étudie la stérilité syphilitique. Il rappelle tout d'abord un certain nombre de cas de stérilité tant masculine que féminine guéris par un traitement antisyphilitique. Il répartit ensuite ces multiples faits en trois groupes.

La stérilité accompagnant des lésions génitales patentes : chez l'homme, orchi-épididymites tertiaires surtout ; chez la femme, métrite syphilitique, malformations des trompes, ovaires scléro-kystiques ;

Stérilité accompagnant une syphilis avérée, mais sans lésions patentes des organes génitaux ;

Enfin, dans un certain nombre de cas, de beaucoup les plus importants, la stérilité est le symptôme majeur, la syphilis passe au deuxième plan, elle est parfois méconnue, il s'agit très souvent de syphilis héréditaire.

L'auteur cite plusieurs cas d'azoospermie ou d'infécondité féminine ayant cédé à un traitement spécifique. Il termine en montrant la difficulté du diagnostic de ces hérédo-syphilis génitales occultes et l'intérêt d'un traitement d'épreuve dans les cas douteux.

J. VESLOT.

Étiologie et pathogénie du rachitisme.

M. le professeur A.-B. Marfan expose dans le *Journal médical français* (novembre 1927) les données étiologiques et pathogéniques du rachitisme. Il montre le rôle favorisant des infections chroniques et avant tout celui de la syphilis, qui détermine un rachitisme précoce caractérisé par des déformations crâniennes, une anémie marquée et souvent une hypertrophie de la rate. Le rachitisme tuberculeux est plus rare, plus tardif, et détermine des lésions moins importantes. Les intoxications chroniques jouent également leur rôle, la plus fréquente étant celle qui résulte d'un allaitement artificiel précoce ; celui-ci agit tantôt directement, réalisant un véritable régime de carence, tantôt indirectement par l'intermédiaire des troubles digestifs à rechute qu'il détermine s'il a été mal réglé.

La vie prolongée dans des habitations obscures et mal aérées, l'immobilité prolongée sont des causes prédisposantes qu'il faut toujours rechercher. Ayant ainsi exposé les causes principales du rachitisme, le professeur Marfan pose le problème pathogénique : il montre qu'il existe à l'origine de toutes les déformations un processus de prolifération des cellules médullaires et cartilagineuses entraînant un commencement de raréfaction osseuse ; il n'y a là qu'un phénomène de défense banal commun à presque toutes les infections et intoxications chroniques. Le défaut de fixation de chaux ne serait que la conséquence du processus rachitique.

J. VESLOT.

Le Gérant : J.-B. BAILLIÈRE.

5760-28. — CORBEIL. IMPRIMERIE CRÉTÉ.

REVUE ANNUELLE

LES MALADIES DE LA NUTRITION EN 1928

PAR

F. RATHERY et **R. KOURILSKY**

Professeur à la Faculté de médecine de Paris. Médecin de l'Hôtel-Dieu.

Chef de clinique médicale à la Faculté de médecine de Paris.

I. — *VITAMINES ET AVITAMINOSES*

Nous reprendrons cette année l'étude des avitaminoses au point où nous l'avons laissée il y a quatre ans ici même (1). Ce travail sera divisé en deux parties :

1° La première comprendra l'exposé analytique des vitamines et des carences ;

2° La seconde, un exposé synthétique et des conclusions générales.

Vitamine A et avitaminose A.

L'étude isolée de la vitamine A est difficile à faire ; car celle-ci est constamment associée dans les mêmes aliments avec l'autre vitamine liposoluble D antirachitique ; les propriétés physico-chimiques sont les mêmes. Seules les épreuves biologiques les différencient. Nous aurons néanmoins surtout en vue dans ce chapitre ceux des caractères physico-chimiques et biologiques qui sont vraiment *spéciaux à la vitamine A* que nous prenons au sens strict de *vitamine liposoluble capable de guérir la xérophtalmie et d'activer la croissance du rat.*

Sources. — **Graisses animales.** — **L'huile de foie de morue** en contient vingt fois plus que la margarine (Jones, Steenbock et Nelson) (2).

Le *lait* a une teneur très variable en vitamine A (Mc Collum, Simmonds, Macy, Outhouse, Long, Hoobler).

Celle-ci se trouverait surtout dans la *crème de lait* (Platon) (3). Le *jaune d'œuf* est une source importante de vitamine A (Murphy, Jones) ; les huiles animales, sauf l'huile de baleine (Fridericia), en sont dépourvues.

L'alimentation de l'organisme influe sur la teneur en vitamine A des organes ou des produits de sécrétion ; l'addition au régime d'huile de foie de morue l'augmente notablement. — Ceci est vrai pour le lait humain (Lesné, Vagliano), pour l'œuf de poule (Bethke, Kennard et Sassaman) (4) ; pour le *foie* des animaux nourris de tissu hépatique (Shermann et Boynton) (5) ou d'huile de foie de morne (Shermann et Cammack) (6).

Les **sources végétales** sont plus fréquentes qu'on ne l'a cru. On a décelé l'existence de vitamine A dans l'huile d'olive (Gironcoli) (7), le haricot vert (Guinn, Burtis, Milner), dans le *millet* et l'*alfa* qui sont des sources presque *pures* de vitamine antixérophtalmique seule, sans facteur antirachitique concomitant (Steenbock, Nelson et Black) (8), dans l'endosperme du grain de blé (Shermann, Munsell). Après les études de Coward et Drummond, de Wilson, de Moore (9) et Heller, malgré les conclusions contraires de Harrow, Krasnow et Wiedmark, on sait que les *plantes vertes* peuvent synthétiser la vitamine, même lorsqu'elles sont étiolées. La lumière ultra-violette favorise cette synthèse, que la chaleur inhibe au contraire (Coward).

Propriétés physico-chimiques. — **Les agents destructeurs de la vitamine A.** — L'oxydation et la chaleur sont déjà connues (Drummond), mais il faut insister sur deux faits nouveaux :

1° Le *pouvoir inactivant des graisses chauffées* (Fridericia) (10). Mélangées à des graisses actives contenant le facteur A, certaines graisses le détruisent — peut-être parce qu'il se produit des peroxydases sous l'influence de la chaleur ;

2° Le *pouvoir inactivant du sulfate ferreux* qui, ajouté à un régime même riche en vitamine A, inhibe l'action de celle-ci et provoque l'*ophtalmie* comme si le régime était carencé en A (Simmonds, Becker et Mc Collum) (11).

Réactions colorées. — Drummond et Watson décrivent une coloration violet pourpre transitoire de l'huile de foie de morue avec l'acide sulfurique, coloration qui serait caractéristique de la substance A. Sjörslev (12) a retrouvé cette réaction avec la margarine. Malgré l'insuccès obtenu dans la même recherche par Poulsson et Weidemann, il a pu suivre à l'aide de cette réaction l'inactivation progressive de la vitamine par l'addition des graisses chauffées décrite par Fridericia.

Nature chimique de la vitamine. — On sait que la vitamine est présente dans le *résidu insaponifiable* des huiles et des graisses ; elle n'est pas précipitée par la digitonine (Nelson et Steenbock) : l'« insaponifiable » conserve pendant plus d'un an ses propriétés antixérophtalmiques. On peut (Estell et

(1) RATHERY et KOURILSKY, Revue générale (*Paris médical*, n° 18, 3 mai 1924).

(2) JONES, STEENBOCK et NELSON, *J. of med. Researches*, t. CLXIX, vol. 6, n°s 1-6.

(3) PLATON, *Bioch. Zeitschrift*, 1927, 185, p. 238-241.

(4) BETHKE, KENNARD et SASSAMAN, *J. of Biol. Chem.*, t. LXXII, avril 1927, p. 695.

(5) SHERMANN et BOYNTON, *J. Am. Chem. Soc.*, 1925, p. 1646.

(6) SHERMANN et CAMMACK, *J. of Biol. Chem.*, t. LXVIII, avril 1926, n° 1, p. 69.

(7) GIRONCOLI, *Pediatria*, 15 déc. 1926, p. 1333.

(8) STEENBOCK, NELSON, BLACK, *J. of Biol. Chem.*, t. LXII, nov. 1924, n° 1, p. 275.

(9) MOORE, *Bioch. J.*, 1927, t. XXI, p. 870.

(10) FRIDERICIA, *J. of Biol. Chem.*, t. LXII, déc. 1924, n° 2, p. 471.

(11) SIMMONDS, BECKER et MC COLLUM, *J. of Am. med. Ass.*, t. LXXXVIII, 1927, p. 1047.

(12) SJORSLEV, *J. of Biol. Chem.*, t. LXII, déc. 1924, n° 2, p. 487.

Mc Collum) (1) isoler la vitamine A des graisses à l'état de composé double, avec le *chlorure de lithium*, méthode générale pour l'extraction des vitamines liposolubles. Pour Drummond, Channon et Coward, la vitamine A serait inhérente à un alcool saturé, ternaire, de poids moléculaire élevé. Toutes les identifications tentées avec le « squalène » ou le carotène, ou le xanthophylle ou le phytol (Javilliers, Baude, Lévy, Lajeunesse) (2) sont controuvées.

Propriétés biologiques. — Elles ont fait l'objet d'un grand nombre de travaux parmi lesquels il faut citer, en France, la thèse de doctorat ès sciences de Simonnet en 1925.

a. **La xérophtalmie.** — Un fait est établi avec certitude : l'action biologique du facteur A doit se mesurer à la rapidité avec laquelle la carence A produit l'ophtalmie du rat (Steenbock et Coward) (3).

b. **L'action sur la croissance.** — Mais on a remarqué depuis longtemps que les aliments contenant la vitamine A, en même temps qu'ils étaient actifs contre la xérophtalmie, avaient *une action sur la croissance.* Toute la question est de savoir si cette action est due : 1° au même facteur A antixérophtalmique ; 2° ou au facteur antirachitique D qui se trouve précisément associé au précédent dans les mêmes corps gras.

D'interminables discussions sont engagées sur cette question. Les uns (Steenbock, Nelson) (4) attribuent l'action sur la croissance à la vitamine A seule [Goldblatt et Soames (5), Goldblatt et Moritz (6)], les autres (Drummond, Coward et Handy) (7) au facteur antirachitique associé.

On a pensé résoudre le problème en étudiant l'action sur la croissance des rayons ultra-violets qui ont été considérés (Hume) comme de véritables équivalents de la vitamine antirachitique ou qui du moins, sans aller aussi loin, ont des rapports très étroits avec elle. Or, les résultats ont été très variables — remarquables dans certains cas (Drummond, Coward et Handy), incomplets dans d'autres (Goldblatt et Moritz). Il existe des causes d'erreur importantes dans les expériences (la coprophagie des rats qui ingèrent leurs excreta activés par l'irradiation, a été incriminée par Nelson et Steenbock) (8), si bien que la question n'est pas définitivement résolue.

Mais il est certain qu'il ne faut pas recourir à la croissance du rat comme critérium de la présence dans un régime du facteur A (Steenbock et Coward), quelles que soient les combinaisons d'expériences ingénieuses que l'on puisse faire pour éliminer le facteur antirachitique associé [Steenbock, Hart, Lepkovsky, Halpin (9) chez le poussin ; Steenbock, Hart et Jones (10) chez le porc]. Le meilleur critérium serait la courbe de poids (Shermann et Munsell) (11).

Une synthèse des effets biologiques de l'avitaminose A a été tentée par Wolbach et Hove (12), puis par Freudenthal qui, chez le rat, trouvent que la conséquence de l'avitaminose A est un *arrêt général de la croissance*, une *kératinisation générale* des voies d'excrétion et des cavités tapissées par les épithéliums, une *atrophie générale des glandes avec métaplasie régressive de l'épithélium*, et une *ostéoporose avec arrêt d'ostéogenèse* ; mais leur dénomination d'avitaminose A n'est pas assez précise pour que l'on sache s'ils excluent de ce terme la carence due aux facteurs antirachitiques associés.

Action sur le métabolisme. — On trouve chez le rat xérophtalmique un *trouble du métabolisme azoté* (Morgan et Osburn) (13) : l'organisme ne peut plus faire la synthèse des corps puriques ;

Un trouble du métabolisme de l'acide urique qui se traduit par des incrustations blanchâtres, en bandes, du parenchyme hépatique par l'acide urique (Emmett et Peacock) ;

Des calculs phosphatiques du rein déjà trouvés par Osborne et Mendel et décrits à nouveau par Fujimaki et Van Leersum, malgré les constatations négatives de Mc Collum et Simmonds. Ils sont décelables radiographiquement (Van Leersum) (14) et microscopiquement dans les tubuli. Ils s'expliqueraient par une précipitation locale autour de la kératinisation épithéliale créée par le facteur A (Van Leersum).

Les rats carencés sont très sensibles à l'intoxication arsenicale (Gros).

Signes cliniques de l'avitaminose A. — La **xérophtalmie** a été étudiée chez le rat par Mouriquand et Nicolau (15) qui montrent qu'elle n'est pas due à l'infection surajoutée, mais bien à la carence ; chez l'enfant par Bloch (de Copenhague) (16), qui n'a pu l'influencer par l'irradiation ultra-violette. Mais l'huile de foie de morue est efficace (Hess), à condition d'être continuée très longtemps après la guérison ; elle a guéri en six jours un xérosis avec hémé-

(1) Estell et Mc Collum, *J. of Biol. Chem.*, t. LXXV, oct. 1927, n° 1, p. 157.

(2) Javilliers, Baude, Lévy, Lajeunesse, *C. R. Acad. sciences*, 179, p. 998.

(3) Steenbock et Coward, *J. of Biol. Chem.*, t. LXXII, avril 1927, n° 2, p. 765.

(4) Steenbock et Nelson, *J. of Biol. Chem.*, t. LXI, 1923, p. 355.

(5) Goldblatt et Soames, *Bioch. J.*, t. XVII, 1923, p. 446.

(6) Goldblatt et Moritz, *J. of Biol. Chem.*, t. LXI, déc. 1926, n° 7, p. 127.

(7) Drummond, Coward et Handy, *Biochem. J.*, t. XIX, 1925, p. 1068.

(8) Nelson et Steenbock, *J. of Biol. Chem.*, t. LXII, janv. 1925, n° 3, p. 575.

(9) Steenbock, Hart, Lepkovsky, Halpin, *J. of Biol. Chem.*, t. LX, juin 1924, n° 2, p. 341.

(10) Steenbock, Hart et Jones, *J. of Biol. Chem.*, t. LXI, oct. 1924, n° 3, p. 775.

(11) Shermann et Hessler, *J. of Biol. Chem.*, t. LXXIII, mai 1927, n° 1, p. 113.

(12) Wolbach et Hove, Freudenthal, *C. R. Soc. Biol.*, 1927, n° 29, p. 1250.

(13) Morgan et Osburn, *J. of Biol. Chem.*, t. LXVI, déc. 1925, p. 573, n° 2.

(14) Van Leersum, *J. of Biol. Chem.*, t. LXXVI, janv. 1928, n° 1, p. 137.

(15) Mouriquand et Nicolau, *Soc. méd. hôp. Lyon*, 17 janv. 1928.

(16) Bloch, *Am. J. of Dis. of Child.*, t. XXXI, mars 1926, p. 315.

ralopie (syndrome de Bitot) survenu chez un écolier de dix ans (Nida) (1).

Les **troubles génitaux** ont été signalés chez le rat par Evans et Bishop (arrêt du cycle œstral) et chez la femme par Poulsson dont l'observation est du reste discutable (2).

Enfin, reprenant l'hypothèse de Cramer qui a mis en évidence une *anémie* avec atrophie digestive dans l'avitaminose A, Kœssler, Maurer et Loughlin (3) attribuent à cette carence une partie des signes de l'*anémie pernicieuse humaine*.

Vitamine B et Béribéri.

Sources. — Une des sources les plus importantes de vitamine B est la *levure de bière*; très bien étudiée en France par Mme Randoin et Lecoq (4) dans une série de recherches qui les ont conduits à la conception d'un double facteur B.

La teneur de la levure a été estimée d'une façon très variable *suivant l'animal* qui servait de réactif biologique (pigeon ou rat). Contrairement à la conclusion de Seidell (5), c'est *le pigeon qui est le réactif le meilleur*. Dans ces conditions, on constate que les levures ont une valeur biologique très différente. Les extraits actifs sont ceux qui proviennent de levures cultivées sur moût malté.

Le milieu de culture de la levure intervient, en effet, *d'une façon primordiale* : la levure cultivée sur malt houblonné est beaucoup plus active que la levure de distillerie, cultivée sur mélasse de betterave. L'extrait de malt sec peut servir à la fois de source exclusive de glucides et de vitamine B chez le pigeon.

Goslino et Collazo (6) donnent chez l'enfant la préférence à la levure de bière autolysée, pour fournir le facteur B. A côté de la levure, d'autres micro-organismes peuvent synthétiser la vitamine B (le *Bacillus Timotheus*, le *bacille de Pfeiffer*) (Damon) (7), le *Bacillus vulgatus* (Scheunert et Schieblich).

Parmi les autres sources de vitamine B, il faut citer la lentille (Breese et Murphy) le jus de navet (Horvath) (8), l'enveloppe du *grape fruit* (Willimott et Wokes) (9); parmi les sources très faibles en vitamine l'albumine de l'œuf (Cowgill); les plantes vertes (Heller).

Le *lait* est une *source faible de vitamine B* [Kennedy, Palmer et Schlutz (10); Macy, Outhouse, Graham et Long (11)]. Sa teneur en facteur B dépend du régime (Lesné et Vagliano). Mais surtout le lait, même à grosse dose, serait impuissant à satisfaire les besoins supplémentaires en vitamine B que nécessite, comme l'ont montré récemment Evans et Burr (12), la période de lactation et de croissance active de l'enfant. Sure (13), Macy, Outhouse, Graham en tirent des conclusions un peu prématurées peut-être, en ce qui concerne la diététique infantile et le rôle de l'avitaminose B dans la mortalité des enfants nourris au sein.

Propriétés physico-chimiques. — **Les agents de destruction de la vitamine B.** — **La vitamine B est stable à la chaleur** (Portier et Mme Randoin, 1921), propriété qui permet d'extraire le facteur B par distillation à 130°, et de le séparer d'un autre facteur associé, non distillable (Scotti, Foglieni).

La RÉACTION ALCALINE DU MILIEU détruit la vitamine (Shermann et Burton) (14) par hydrolyse interne, mais cette action destructive ne s'exerce qu'à certains taux d'alcalinité (William et Seidell).

Réaction colorée. — Elle a été décrite en 1923 par Jendrassik (15) : coloration bleu de Prusse avec le ferrocyanure ferrique en présence d'acide chlorhydrique.

Cette coloration, dont la spécificité a été niée par Levène (16), parce qu'elle serait en relation avec tous les phénols, est admise par Bezssonoff (17), qui précise qu'il s'agit seulement des ortho et parapolyphénols et que ces corps existent dans la vitamine B. L'alcalinité (Levène), qui détruit les phénols, supprime aussi la réaction bleue de la vitamine B.

Concentration et isolement. — Ces opérations sont possibles, grâce : 1° à la résistance à la chaleur de la vitamine B et 2° à ses propriétés d'*adsorption* par différents corps. C'est ainsi que Levène et Van der Hoeven (18) ont préparé un extrait très actif en utilisant l'adsorption avec de la baryte et un gel sili-

(1) NIDA, *Société d'ophtalmologie*, Paris, 19 mars 1927; *Annales d'oculistique*, t. CLIV, n° 6, juin 1927.

(2) POULSSON, *Münch. med. Woch.*, t. LXXIV, 22 avril 1927, p. 674.

(3) KŒSSLER, MAURER et LOUGHLIN, *J. of Am. med. Ass.*, t. LXXXVII, n° 7, 14 août 1926.

(4) Mme RANDOIN et LECOQ, *Acad. sciences*, 14 juin 1926. — *C. R. Soc. Chim. biologique*, t. IX, n° 1, p. 49, janv. 1927. — *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 12 mars 1927, 119, 8e série, t. V, n° 5. Voy. aussi le livre de Randoin et Simonnet sur les vitamines.

(5) SEIDELL, *C. R. Soc. Chim. Biol.*, août 1926, t. VIII, n° 7, p. 746.

(6) COLLAZO et GOSLINO, *Revista medica Latino America*, t. XII, mars 1927, p. 806-811.

(7) DAMON, *J. of Path. and Bact.*, 1924, t. XXVII, p. 163. — *J. of Biol. Chim.*, t. LXVI, 1923, p. 895.

(8) HORWATH, *Japan medical World*, Tokio, t. VII, 15 mars 1927.

(9) WILLIMOTT et WOKES, *Bioch. J.*, t. XX, 1926, p. 1299.

(10) KENNEDY, PALMER, SCHLUTZ, *Am. Pediat. Soc.*, 1923, t. XXXVI, p. 26.

(11) MACY, OUTHOUSE, GRAHAM et LONG, *J. of Biol. Chem.*, t. LXXIII, mai 1927, p. 189.

(12) EVANS et BURR, *J. of Biol. Chem.*, t. LXXVI, janv. 1928, p. 263.

(13) SURE, *J. of Am. med. Ass.*, t. LXXXIX, n° 9, 27 août 1927, p. 675.

(14) SHERMANN et BURTON, *J. of Biol. Chem.*, vol. LXX, p. 639, n° 3, nov. 1926.

(15) JENDRASSIK, *J. of Biol. Chem.*, t. LXII, 1923, n° 57, p. 129.

(16) LEVÈNE, *J. of Biol. Chem.*, t. LXII, nov. 1924, n° 1, p. 157, et juill. 1925, p. 591.

(17) BEZSSONOFF, *J. of Biol. Chem.*, t. LXIV, juill. 1925, n° 3.

(18) LEVÈNE et VAN DER HOEVEN, *J. of Biol. Chem.*, t. LXV, sept. 1925, n° 2, p. 483; *J. of Biol. Chem.*, vol. LXI, sept. 1924, p. 429.

caté ; que Kinnersley et Peters (1) ont isolé leur produit antinévritique concentré appelé par eux *toruline* en l'adsorbant avec le noir animal ; que Seidell a obtenu avec l'extrait aqueux désalbuminé de levure fraîche, un picrate cristallin de la vitamine B, et que Jansen et Donath prétendent enfin avoir isolé la vitamine sous forme d'un chlorhydrate de formule $C^6H^{10}ON^2$, fondant à 250°.

Propriétés biologiques. — Une des acquisitions biologiques les plus importantes concernant la vitamine B est *sa dualité* longtemps soupçonnée (Mitchell, Shermann et Smith, 1922), et controversée, mais qui paraît bien établie par les travaux français de Mme Randoin et Lecoq, les travaux anglo-américains de Chick et Roscoe (2), Goldberger, Deas (3), Salmon (4), Guerrant et Hays (5), Hauge et Carrick (6). Mais tous les auteurs ne sont pas d'accord sur la valeur biologique à attribuer aux deux facteurs. Un article récent de Lecoq (7) met au point ces discussions.

Tous les travaux ont eu pour point de départ l'étude biologique de la levure de bière. Toutes les divergences viennent de ce que cette étude a été faite avec des extraits préparés différemment, sur des animaux différents.

En France, Mme Randoin et Lecoq (8), travaillant sur le pigeon, montrent qu'*à côté de la vitamine B polynévritique* proprement dite, il *existe dans la levure de bière* (cultivée sur malt) un *autre facteur indispensable à la vie de l'animal* « dit *facteur d'utilisation nutritive* », et que l'on peut trouver isolé du facteur B vrai, dans *la levure de distillerie* (cultivée sur mélasse de betterave). Ces faits ont été confirmés par Hauge et Carrick.

Mais les auteurs étrangers [Smith et Hendrick (9), Seidell (10)] trouvent que, à côté de la vitamine antipolynévritique de la levure nécessaire au pigeon, il existe un *autre facteur indispensable à la croissance du rat* et qui existe dans la *levure autoclavée*.

Ce facteur est distinct du facteur d'utilisation nutritive du pigeon.

Immédiatement se sont engagées de vives discussions pour savoir si ces deux facteurs nouveaux accolés à la vitamine B dans la levure de bière étaient distincts de *deux autres vitamines trouvées* dans la levure et dans les extraits de levure et qui sont :

1° Le facteur dénommé à tort D par Funk et Dubin, qui représente l'ancien « bios » de Wildiers.

(1) KINNERSLEY et PETERS, *Bioch. J.*, 1927, n° 21, p. 777.

(2) CHICK et ROSCOE, *Bioch. J.*, 1927, n° 21, p. 698.

(3) DEAS, *J. of Biol. Chem.*, t. LXVI, août 1924, n° 1, p. 5.

(4) SALMON, *J. of Biol. Chem.*, t. LXXIII, juin 1927, n° 2, p. 483.

(5) SALMON, GUERRANT et HAYS, *J. of Biol. Chem.*, t. LXXVI, févr. 1928, n° 2, p. 487.

(6) HAUGE et CARRICK, *J. of Biol. Chem.*, t. LXIX, 1926, p. 403.

(7) LECOQ, *Journ. de Pharmacie et de Chimie*, sept.-oct. 1927, n° 7, t. VI, 8e série, p. 289.

(8) RANDOIN et LECOQ, *C. R. Ac. sciences*, t. CLXXXII, p. 1048, 1926.

(9) SMITH et HENDRICK, *U.-S. Publ. Health. Rep.*, t. XLI, p. 201, 5 févr. 1926.

(10) SEIDELL, *loc. cit.*

Issue de la levure, cette vitamine a pour fonction d'activer la croissance de la levure elle-même. C'est une vitamine de « croissance cellulaire » ;

2° Le facteur appelé PP antipellagreux, extrait de la levure par Goldberger et Tanner.

En réalité, il est admis que *ces facteurs sont tous distincts les uns des autres* (Funk et Lecoq) (11), quoique étant tous trouvés côte à côte, par des procédés d'extraction différents, dans la levure de bière.

Les seuls qui aient un rapport avec la vitamine B antibéribérique sont : 1° le facteur d'utilisation nutritive du pigeon ; 2° le facteur de croissance du rat.

Nous étudierons successivement les propriétés biologiques de ces trois facteurs.

A. — LA VITAMINE ANTINÉVRITIQUE DE FUNK FACTEUR B PROPREMENT DIT ; FACTEUR BP (BÉRIBÉRI PREVENTING) DE GOLDBERGER ET TANNER.

Il a été préparé et isolé de tout autre par Salmon (12) — en partant des plantes — en l'adsorbant *par la terre à foulon* d'où on le récupère en faisant un extrait aqueux.

Les constatations anatomo-cliniques dans le béribéri expérimental. — La polynévrite. — On peut, avec des régimes artificiels très proportionnés, reproduire, comme Mouriquand et Weil l'ont déjà montré en 1918, chez le pigeon, un *syndrome de polynévrite chronique* et faire apparaître, en se servant de régimes moins déséquilibrés, le rôle du *terrain* et de la *résistance individuelle à la carence* (Randoin et Lecoq (13). L'évolution serait plus courte et plus favorable chez le pigeon décérébré (Bajandurow) (14), ce qui démontrerait le rôle dans la genèse des accidents du système nerveux central.

La polynévrite du pigeon serait guérie par l'oryzanine (Sahashi) et améliorée par le phloroglucinol (Iwata), la chloroquinoline, l'hydroxypyridine (Williams).

Les *lésions nerveuses* ont été étudiées par Woollard (15) chez le rat, et Culley (16) chez des poules. Tous deux établissent que, contrairement à la description de Vedder et Clark, le *cylindre-axe* est *peu atteint ou atteint très tardivement*, il n'y a qu'une désintégration myélinique, sans dégénérescence wallérienne, à proprement parler.

B. — LA VITAMINE D'UTILISATION NUTRITIVE DU PIGEON

1° **Elle règle le métabolisme des glucides** qui, en son absence, chez les pigeons carencés, *ne sont plus assimilés* (Randoin et Simonnet, Randoin et Lecoq (17).

(11) FUNK et LECOQ, *C. R. Soc. Biol.*, t. XCVII, 1927, n° 23, p. 440.

(12) SALMON, *J. Biol. Chem.*, t. LXXIII, juin 1927, n° 2, p. 403.

(13) RANDOIN et LECOQ, *J. Pharmacie et Chimie*, 1er mars 1927, p. 193.

(14) BAJANDUROW, *Bioch. Zeitschrift*, 1927, Bd. CLXXXII, p. 442.

(15) WOOLLARD, *J. Anat.*, 1927, in *Physiol. Abstracts*, t. XII, n° 5, p. 283.

(16) CULLEY, *Quart. J. of Exp. Physiol.*, t. XVII, 1927, p. 65.

(17) RANDOIN et LECOQ, *J. de Pharmacie et de Chimie*, 6 oct. 1927 ; *C. R. Ac. sciences*, 7 juin 1927.

Toutes les preuves concordent :

a. **Le rapport très net entre le taux des glucides de la ration et l'évolution des accidents.** — Plus le taux est élevé, plus la polynévrite est précoce. De même, il existe une proportionnalité entre les besoins en vitamine B et les glucides de la ration (Randoin, Lecoq), pourvu qu'ils soient donnés sous une forme assimilable (action plus nocive des glucides digérés avec des ferments amylolytiques : Randoin, Lecoq, Kon) (1).

b. **Les preuves chimiques.** — L'*hyperglycémie* du béribéri expérimental signalée déjà par Funk, Collazo, confirmée par Mme Randoin et Lelesz (2), récemment encore par Redenbaugh (3).

Le *glycogène hépatique*, contrairement aux constatations de Funk, ne disparaît pas (Magne et Simonnet, Randoin et Lelesz).

L'avitaminose ne gêne pas la mise en réserve du glycogène ; au contraire, plus l'aptitude d'un sucre à être mis en réserve sous forme de glycogène est grande, plus lente est l'évolution et inversement (Randoin, Lecoq).

c. **Les preuves histologiques.** — Bierry et Kollmann (4) trouvent des îlots de Langerhans plus nombreux et plus volumineux dans le pancréas des pigeons atteints de polynévrite.

d. **Les preuves cliniques.** — Rappelons que l'un d'entre nous avec Desgrez et Bierry a montré que l'utilisation des glucides chez les diabétiques est meilleure si on leur donne à ingérer de la vitamine B (1923).

2° **Les autres troubles du métabolisme.** — Les échanges des lipides semblent être surtout perturbés (augmentation du cholestérol dans les organes, Kodama), et les *surrénales* jouent un rôle certain dans cette perturbation. L'*hypertrophie* de ces glandes s'accompagne d'une augmentation de leur teneur en graisses neutres et en cholestérine (Lasowsky et Siminitzky). L'injection d'extrait surrénal stabilise les modifications du métabolisme des lipides chez le pigeon (Schmitz et Reiss) (5).

Les échanges des **protides** sont moins modifiés. Cependant la surcharge de la ration en protides augmente les besoins en vitamine B (Plummer, Rosedale, Raymond) (6). Ceux-ci doivent, en général, se régler étroitement sur la composition de la ration (Reader et Drummond, Hartwell et Tscherkes).

L'étude des *échanges gazeux* (augmentation de l'oxygène consommé, Lawrow et Matzko) (7) montre que *les oxydations sont conservées dans la carence B* (Mme Randoin et Lecoq) : *le rôle du facteur d'utilisation nutritive est essentiellement oxydant* ; cependant l'étude du quotient métabolique (Chahovitch) (8) montre que l'accommodation à la thermogenèse est restreinte, et que le métabolisme de base est variable [Mitchell et Carmann (9), Deuel et Weiss].

3° **Les troubles digestifs et généraux.** — Les TROUBLES DIGESTIFS sont importants dans l'avitaminose B.

L'anorexie est surtout nette chez les animaux carencés autres que le pigeon, le rat et en particulier chez le chien. Elle serait due à une diminution des contractions gastriques, retrouvée expérimentalement chez le rat [Cowgill (10), Deuel, Plummer, Messer] mais non chez le chien (Smith) (11).

Les sucs digestifs seraient très acides et insuffisants (Anderson, Michel et Koskowski) ; il existerait de la stase intestinale avec modification de la flore microbienne qui pourrait déterminer des bactériémies (Mc Carrisson et Cramer).

Les troubles généraux : amaigrissement, hypothermie, et surtout l'anémie, ont été réétudiés par Barlow.

On discute, dans la genèse de toutes ces manifestations, le rôle de l'*inanition* : peut-être (Kon et Drummond) (12) ce facteur est-il le vrai responsable, à moins que ces troubles ne soient la conséquence du « défaut d'utilisation nutritive » par manque de la vitamine spécifique.

C. — LE FACTEUR DE CROISSANCE DU RAT.

Il se trouve dans la levure autoclavée (Seidell ; Smith et Hendrick), dans l'extrait alcalin de la levure (Hassan et Drummond), dans l'extrait préparé suivant la méthode de Peters (Chick et Roscoe) (13). On peut le préparer à partir des plantes en le séparant du facteur B par la terre à foulon (Salmon).

Son action est mise en évidence sur le *rat*. Mais cette expérimentation est sujette à de très nombreuses causes d'erreur (Smith, Cowgill et Croll) (14), et en signalant la principale de celles-ci (coprophagie des rats), Steenbock, Sell et Nelson (15), Dutcher et Francis (16), Salmon, Heller, Mc Elroy et Garlock (17) ont jeté un véritable discrédit sur les épreuves biologiques faites avec la vitamine B chez le rat. Néanmoins l'action sur la croissance, retrouvée déjà par Osborne et Mendel, par Sure, a été confirmée récemment par Macy, Outhouse, Long et Graham. Toute

(1) KON, *Bioch. J.*, 1927, t. XXI, p. 834-837.
(2) Mme RANDOIN et LELESZ, *Bull. Soc. Chem. Biol.*, janv. 1926, t. VIII, n° 1, p. 15.
(3) REDENBAUGH, *Proc. Soc. Exp., Biol. and Med.*, 1927, t. XXIV, p. 842.
(4) BIERRY et KOLLMANN, *C. R. Soc. Biol.*, t. XCVI, 1927, p. 909, n° 13.
(5) SCHMITZ et REISS, *Bioch. Zeitschrift*, 7 avril 1927, Bd. CLXXXIII, p. 328.
(6) PLUMMER, ROSEDALE, RAYMOND, *Bioch. J.*, 1927, t. XXI, p. 913-940.
(7) LAWROW et MATZKO, *Bioch. Zeitschr.*, 27 déc. 1926, t. CLXXIX, p. 332.
(8) CHAHOVITCH, *C. R. Soc. Biol.*, t. XCIV, n° 3, p. 227.
(9) MITCHELL et CARMANN, *Am. J. Physiol.*, avril 1926, t. LXXVI, p. 385.
(10) COWGILL, *J. of Biol. Chem.*, 1924, t. LIX ; *Am. J. Phys.*, 1926, t. LVII, p. 389.
(11) SMITH, *Am. J. Physiol.*, t. LIII, n° 3, 1927, p. 485.
(12) KON et DRUMMOND, *Bioch. J.*, 1927, t. XXI, p. 632.
(13) CHICK et ROSCOE, *loc. cit.*
(14) SMITH, COWGILL et CROLL, *J. of Biol. Chem.*, vol. LXVI, n° 1, nov. 1925, p. 15.
(15) STEENBOCK, SELL et NELSON, *J. of Biol. Chem.*, 1923, t. LV, p. 399.
(16) DUTCHER et FRANCIS, *Proc. Exp. Soc. Biol. and Med.*, 1923, 1924, 5. XXI, p. 189.
(17) HELLER, MC ELROY, GARLOCK, *J. of Biol. Chem.*, t. LXV, août 1925, n° 1, p. 255.

la question est de savoir si le facteur de croissance accolé dans la levure à la vitamine B peut agir seul, ou s'il faut, comme Salmon, Guerrant et Hays (1) l'indiquent dans un très récent travail, qu'il y ait un certain rapport entre la quantité de facteur antipolynévritique et celle du facteur de croissance (Chick et Roscoe).

Les syndromes cliniques de l'avitaminose B. — *Le béribéri humain.* — La symptomatologie du béribéri humain a été fixée par des études très approfondies de Noël Bernard (de l'Institut Pasteur de Saïgon) et de ses collaborateurs Bablet (2), Pons, Kalung, Bonnaire (3) et Guillerm, qui ont décrit les troubles cardiaques, aigus (Vitug) et chroniques (Suzuki) ; le syndrome rénal du béribéri (à type chlorurémique surtout), la néphrite parenchymateuse toxique.

Trabaud (4) a insisté sur la difficulté du diagnostic entre le béribéri humide et la tuberculose péritonéale à forme ascitique des noirs. L'acidose a été trouvée par Senga et Yasutomi ; le métabolisme basal est diminué (Okada, Sakurai, Ibuki et Kabeshima (5).

Mais il n'est pas prouvé que le béribéri humain soit dû à une avitaminose et l'on trouvera dans le *Mouvement médical* de Coste (6) le détail des preuves épidémiologiques, expérimentales et cliniques à l'aide desquelles Noël Bernard et ses collaborateurs cherchent à démontrer que le béribéri est une *maladie infectieuse*, due au *Bacillus asthenogenes* (agent des fièvres asthénomyalgiques, climatiques de Cochinchine) inoculable au porcelet, et reproduisant les lésions de l'avitaminose. Les spores de ce bacille se trouvent dans le riz poli : cet aliment favoriserait dans l'organisme le développement de la « toxine » du *Bacillus asthenogenes* qui détermine la polynévrite et la néphrite caractéristiques du béribéri humain.

Le rôle de l'avitaminose n'est peut-être pas néanmoins absolument éliminé par cette démonstration.

Parmi les autres états cliniques rattachés à l'avitaminose B, citons seulement — car ils sont mal étudiés — certains états d'infantilisme (Schmit) chez l'enfant, et certains avortements avec mort du fœtus, hemorragies multiples et désintégrations nerveuses, interprétées comme étant dues à la carence par Moore et Brodie sur un simple rapprochement expérimental (Moore, Brodie et Hope) (7).

(1) SALMON, GUERRANT et HAYS, *loc. cit.*

(2) NOEL BERNARD, BABLET, GUILLERM, *Soc. Path. exotique*, 12 janv. 1927.

(3) PONS, LALUNG, BONNAIRE, *Soc. Path. exotique*, 9 févr. 1927.

(4) TRABAUD, *Soc. méd. et hyg. tropicales*, 27 janv. 1927.

(5) OKADA, SAKURAI, etc..., *Archives of Int. Med.*, t. XL, sept. 1927, p. 292.

(6) COSTE, Mouvement médical (*Presse médicale*, 3 sept. 1927, p. 1077).

(7) MOORE, BRODIE et HOPE, *Am. J. of Physiol.*, t. LXXXII, n° 2, 1er oct. 1927, p. 350.

Vitamine C et Scorbut.

Sources. — Etude du lait. — La question de la teneur du lait en vitamine C préoccupe expérimentateurs et cliniciens, en raison de l'importance, en diététique infantile de l'alimentation lactée sous ses diverses formes.

Le **lait humain** (Lesné et Vagliano) (8) ne contient de vitamine C qu'en proportion de l'alimentation de la nourrice.

Le **lait de vache** est plus antiscorbutique, s'il provient d'une vache au pâturage (Hess, Unger ; Supplee, Dutcher, Eckles, Dahle, Mead et Straefer) ; le lait d'été est préférable (Barnes et Hume), mais on peut, pendant l'hiver, avec des vaches à l'étable — pourvu qu'elles soient bien nourries de fourrage (aliment qui, comme Olson et Copeland l'ont montré, contient beaucoup de vitamine C), obtenir un lait aussi nettement antiscorbutique que le lait d'été (Florence et Mc Leod) (9) malgré les affirmations contraires de Hughes, Fitch, Cave et Riddel.

Laits modifiés. — Les laits *bouillis* sont les moins carencés (Lesné et Vagliano).

Les laits *stérilisés* à domicile ne sont pas scorbutigènes (Lesné et Vagliano) ; la stérilisation peut être faite du reste avec des électrodes en charbon ou métalliques sans détruire la vitamine (Van Leersum) (10).

Le lait *concentré* non sucré, étant préparé à 120°, est scorbutigène (Marfan) ; le lait concentré hypersucré, stérilisé à 50°, est antiscorbutique, mais son pouvoir se détruit progressivement par vieillissement (Lesné, Turpin et Dreyfus-Sée).

Le lait *desséché* n'est ni très scorbutigène, ni très antiscorbutique (Lesné et Vagliano).

D'après une étude d'ensemble faite sur le jeune chien, au lieu du cobaye, Lavialle (11) (de Strasbourg), étudiant l'influence sur la teneur en facteur C de la concentration, de l'homogénéisation et de la stérilisation du lait, montre que le lait concentré, homogénéisé ou stérilisé est assez antiscorbutique ; l'acidité du milieu le conserve comme tel ; il faut évaporer le lait, dans le vide à l'abri de l'air et le conserver en milieu acide à l'abri de la lumière.

L'*irradiation ultra-violette du lait* en nature (Reyher et Meller) (12) ou sec détruit la vitamine. Le lait *sec* sucré (Hottinger) (13) résiste davantage. La destruction de la vitamine est due à la formation d'ozone pendant l'irradiation ; on peut la supprimer en opérant à l'abri de l'air.

Autres sources. — L'extrait de malt est

(8) LESNÉ et VAGLIANO, *Le lait* (Lyon), t. V, n° 50, déc. 1925.

(9) FLORENCE et MC LEOD, *J. of Am. med. Assoc.*, 18 juin 1927, p. 1947.

(10) VAN LEERSUM, *J. of Hygiene*, nov. 1926, t. XXV, p. 44.

(11) LAVIALLE, *Presse médicale*, 25 juin 1927, p. 812, n° 51, *Bull. Soc. Ch. Biol.*, févr. 1927, t. IX, p. 208.

(12) REYHER et MELLER, *Kl. Wo.*, 10 déc. 1926, t. V, n° 50.

(13) HOTTINGER, *Kl. Wo.*, 17 sept. 1927, p. 1793, t. VI.

dépourvu de facteur C, mais il agit dans le scorbut humain parce que cette affection est en réalité due à des carences multiples, surtout de B et C (Mme Randoin et Lecoq).

L'herbe (Bronwer) est très antiscorbutique. La répartition de la vitamine C dans les *plantes* a été étudiée par Quinn, Burtis et Milner (1). La *lumière* n'influence pas la production de la vitamine (Eggleton et Leslie Harris) (2). *De toutes les vitamines, c'est la vitamine C qui,* à l'obscurité, *se produit le plus régulièrement, le plus facilement et en quantité considérable dans les plantes* (Heller). La lumière solaire ou ultra-violette augmente néanmoins sa formation.

Le jaune d'œuf frais est dépourvu de vitamine C (Hauge et Carrick). Dans certains cas enfin, l'effet scorbutique est dû non à la carence alimentaire, mais à la production de *substances toxiques*, observée par Pozerski (3) dans les viandes cuites avec des marmites autoclaves.

Propriétés physico-chimiques. — **Oxydation.** — *La propriété la plus remarquable du facteur C est sa facile oxydation,* qui est le principal obstacle à son isolement et à sa conservation.

Même dans la destruction spontanée de la vitamine C du blé et du chou fermenté, la fermentation bactérienne n'est pas la cause destructive (Lepkovsky, Hart, Hastings et Frazier) (4), et il s'agit là encore, en réalité, d'une oxydation.

Chaleur. — La vitamine C est extrêmement stable (Cavanaugh, Dutcher et Hall).

Solubilité. — Le meilleur solvant du facteur C du jus de citron est l'alcool absolu (Vedder et Lawson). L'acétone inactive la vitamine.

Réactions chimiques. — Une réaction colorée distincte de celle de Bezssonow est décrite par Vedder et Lawson (5).

Zilva (6) montre que le jus de citron décitraté réduit le phénol-indophénol à l'état de leucodérivé, propriété très superposable au pouvoir antiscorbutique. Malgré de nombreux travaux sur la purification du jus de citron, Zilva n'est pas encore arrivé à un résultat définitif quant à l'isolement du principe actif du facteur C (7).

Propriétés biologiques. — **La dualité probable de la vitamine C.** — Encore sujette à vérification, cette dualité repose sur des **preuves chimiques** dont la priorité revient à Scotti Foglien (8), qui a fractionné la vitamine du jus de citron frais en un facteur antiscorbutique proprement dit (obtenu par distillation) et une autre fraction qui donne la réaction colorée violette avec l'acide phosphomolybdotungstique, jusqu'ici considérée comme caractéristique de la vitamine C. Il faudrait donc admettre que cette réaction appartient à un facteur associé à la vitamine C.

Cette fragmentation a été retrouvée par Bezssonoff (9) qui a préparé — en partant du jus de citron — deux facteurs : 1° facteur C, détruit par autoclavage, extrait après précipitation à l'acétate de plomb de l'extrait de chou (facteur antiscorbutique vrai) ; 2° l'autre C^2 contenu dans le jus de citron chauffé. Mais Bezssonoff n'admet pas sans réserves la systématisation biologique faite par Randoin et Lecoq (10) de ces deux facteurs, que nous allons maintenant exposer.

Preuves biologiques. — Mme Randoin et Lecoq — par analogie avec le dédoublement de la vitamine B — décrivent dans le facteur C : 1° la vitamine spécifiquement antiscorbutique qui assure l'intégrité des capillaires sanguins ; 2° un facteur comparable au facteur B de fonctionnement, mais s'exerçant sur le *métabolisme du fer* et par son intermédiaire sur la *formation de l'hémoglobine.* Ce facteur ne serait autre que le complexe découvert en 1926 par Hart, Steenbock, Elvejehm et Waddel dans l'extrait de chou — substance éminemment antiscorbutique, — complexe dont le rôle vis-à-vis de l'assimilation ferrique a été démontré en expérimentant sur le lapin. Randoin et Lecoq ont montré que l'on peut provoquer chez des lapins jeunes soumis à un régime scorbutique, additionné de jus de citron autoclavé, un état *chronique* fait surtout d'*anémie* sans scorbut à proprement parler.

Toute conclusion nette est néanmoins encore prématurée.

Étude du scorbut expérimental. — **Rôle de l'espèce animale.** — Les rats (Parsons et Hutton) (11), les poussins (Hart, Steenbock, Lepkovsky, Halpin) peuvent être élevés sans vitamine C ; ils peuvent synthétiser la vitamine, car le foie de ces animaux en contient toujours en abondance, malgré la carence [Lepkovsky et Nelson (12); Parsons et Reynolds (13)], propriété dont le cobaye est complètement dépourvu.

Rôle des variations individuelles. — Les cobayes jeunes sont très sensibles (Mouriquand, Bernheim) (14). Les différences individuelles sont en outre très marquées. La carence produit une véritable *sensibilisation* de l'animal aux régimes carencés ulté-

(1) QUINN, BURTIS, MILNER, *J. of Biol. Chem.*, t. LXXII, avril 1927, n° 2, p. 557.

(2) EGGLETON et LESLIE HARRIS, *Brit. med. J.*, n° 3387, 28 nov. 1925.

(3) POZERSKI, *Soc. de méd. publ. et de génie sanitaire*, 23 mars 1927.

(4) LEPKOVSKY, HART, HASTINGS et FRAZIER, *J. of Biol. Chem.*, vol. LXVI, n° 1, nov. 1925.

(5) VEDDER et LAWSON, *J. of Biol. Chem.*, t. LXXIII, mai 1927, n° 1, p. 215.

(6) ZILVA, *Bioch. Journ.*, t. XXI, 1927, p. 689.

(7) DAUBNEY et ZILVA, *Bioch. J.*, 1926, t. XXII, p. 1055.

(8) SCOTTI FOGLIENI, *Boll. Soc. Biol. Sper.*, t. I, fasc. V, p. 1.

(9) BEZSSONOFF, *C. R. Soc. Biol.*, t. XCVII, 1927, n° 19, p. 8 ; *Bull. Soc. Chimie biol.*, mai 1927, t. IX, p. 568.

(10) Mme RANDOIN et LECOQ, *C. R. Soc. Biol.*, t. XCVI, 1927, n° 10, p. 671; *Bull. Chimie biol.*, mai 1927, t. IX, n° 5, p. 513.

(11) PARSONS et HUTTON, *J. of Biol. Chem.*, t. LIX, fév. 1924, n° 1, p. 97.

(12) LEPKOVSKY et NELSON, *J. of Biol. Chem.*, t. LIX, fév. 1924, p. 91.

(13) PARSONS et REYNOLDS, *J. of Biol. Chem.*, t. LIX, avril 1924, p. 31.

(14) MOURIQUAND et BERNHEIM, *Acad. sciences*, t. XXI, déc. 1925.

rieurs (Mouriquand, Michel et Bernheim) qui s'explique peut-être par le reliquat de lésions mal guéries.

Inversement, dans certains cas, le scorbut a tendance à guérir spontanément malgré la persistance du régime carencé (Mouriquand, Michel).

Ces faits mettent en valeur le rôle des *modifications imprimées à l'individu par la carence* (Mouriquand), à moins qu'ils ne s'expliquent pas l'intrication de carences multiples (Randoin).

TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX. — Il y aurait une hypermotilité du côlon et une hyperactivité duodénale légère chez l'animal scorbutique (Plummer) (1). L'évacuation radiologique de l'estomac du cobaye est plus rapide (Smith) (2) ; l'étude plus complète du transit ne montre aucune différence (Smith).

LES SCORBUTS CHRONIQUES. — La réalisation des scorbuts chroniques (Mouriquand, Mme Randoin et Lecoq) (3) a permis d'étudier beaucoup plus longuement qu'il n'a été fait jusqu'ici les troubles du métabolisme et les modifications imprimés au terrain par l'avitaminose C. C'est un chapitre nouveau dont nous exposerons les premières données.

1° Troubles du métabolisme.. — Métabolisme hydrocarboné. — Il a été étudié par Mme Randoin et Mlle Michaux (4) qui ont trouvé une diminution de la réserve glycogénique. La glycémie est normale, le sucre protéidique un peu augmenté au début. Ces résultats sont contraires à ceux de Palladin qui, avec Bickel et Collazo, auraient trouvé un trouble bien plus considérable du métabolisme hydrocarboné, — mais conformes à ceux de Mouriquand, Leullier et Michel.

Métabolisme minéral. — Il est à peu près intact. La calcémie ne varie pas sensiblement (Palladin et Ssawron). Pour Edestein et Schmal, la teneur en potassium est diminuée.

L'**acidose** n'intervient pas (Mouriquand et Michel). L'adjonction de bicarbonate alcalin au régime modifie à peine la marche des accidents, contrairement aux observations de Mergen et Bergé. Cependant, chez les scorbutiques comme chez les inanitiés, on voit la réserve alcaline diminuer alors que le *p*H reste fixé ; et la réserve alcaline reste normale si on ajoute du bicarbonate de soude à la ration (Mouriquand, Leulier, Sédallian) (5).

Le métabolisme azoté et les échanges gazeux diminuent pendant la carence (Jarussowa).

En réalité, suivant le bilan établi dans ce journal même par Mouriquand et Leulier (6), chez les cobayes carencés ni le *p*H, ni l'hydrémie, ni la concentration saline, ni la cholesterinémie, ni la glycémie ne sont modifiés.

Seule l'urée sanguine s'élève un peu et le *métabolisme du fer* est gravement altéré parallèlement aux fluctuations de la carence.

Mais si l'on étudie les *organes* des cobayes carencés, on peut mettre en évidence deux troubles principaux :

1° Un trouble profond de la composition chimique de la *cortico-surrénale* [Mouriquand et Leulier (7), Mme Randoin et Mlle Michaux] dont *la cholestérine baisse considérablement.* Mais, contrairement aux observations de Mc Carrisson, l'adrénaline ne diminue pas dans la substance médullaire qui reste intacte ;

2° Une baisse du coefficient lipocytique, $\frac{\text{cholestérine}}{\text{acides gras}}$ dans tous les tissus carencés, *trouble spécial à l'avitaminose* et qui ne dépend pas de la simple inanition.

2° Le « terrain » déterminé par la carence. — Le scorbut détermine donc des modifications très nettes du métabolisme, qui sont le substratum du « terrain » carencé. L'avitaminose a créé un terrain nouveau, dont la défaillance se révèle dans l'infection tuberculeuse. Celle-ci se développe sans résistance (Mouriquand, Rochaix, Bertoye, Calmette, Coulaud).

Le terrain carencé empêche la *guérison des fractures* créées artificiellement chez le cobaye (Israël et Frankel) (8) : l'addition de vitamine C fait réapparaître le cal radiologiquement.

Ce terrain est modifié pour longtemps par la carence. Anderson et Smith (9) ont insisté sur les troubles de nutrition générale, avec perte énorme du poids, qui ne s'expliquent pas par l'inanition. Dans la phase post-scorbutique, les lésions osseuses cicatrisent très lentement, et souvent se déclenche paradoxalement une croissance générale accélérée.

Étude du scorbut humain. — Une étude intéressante de Meulengracht (10) a été faite récemment sur une épidémie de scorbut observée au Danemark chez des travailleurs ; l'addition de citron guérit la carence, et l'addition de fer augmenta l'hémoglobine.

Delamare et Saïd-Djemil décrivent l'ulcère torpide de la langue dans des scorbuts sporadiques.

Chez l'*enfant*, un cas de scorbut fut observé après un régime de lait condensé sucré (Mouriquand, Bernheim et Josserand). Mayer fixe l'âge optimum du scorbut entre six et huit mois. Schwartz (11) publie une bonne étude radiologique des modifications épiphysaires au cours du scorbut infantile : l'os se raréfie (« aspect lavé ») et est entouré de la frange foncée de l'os normal. A la convalescence il se dessine à la périphérie une frange d'os néoformé très foncée, mais la

(1) PLUMMER, *Am. J. of Physiol*, 1er avril 1927, p. 278.

(2) SMITH, *Am. J. of Physiol.*, 1er avril 1927, p. 288.

(3) Mme RANDOIN et LECOQ, *Bull. Soc. Ch. biol.*, mai 1927, p. 513.

(4) RANDOIN et Mlle MICHAUX, *Acad. sciences*, 28 déc. 1925.

(5) MOURIQUAND, LEULIER et SÉDALLIAN, *C. R. Soc. biologie*, 1927, t. XCVII, p. 763.

(6) MOURIQUAND et LEULIER, *Paris médical*, 7 mai 1927.

(7) MOURIQUAND et LEULIER, *C. R. Soc. biol.*, n° 8, t. XCVI, 1927.

(8) ISRAEL et FRANKEL, *Kl. Wo.*, n° 3, 15 janv. 1926.

(9) ANDERSON et SMITH, *J. of Biol. Chem.*, t. LXXI, août 1924, p. 181.

(10) MEULENGRACHT, *Ugeschrift für Laeger*, Copenhague, 3 mars 1927, p. 165, t. LXXXIX.

(11) SCHWARTZ, *Am. J. of Dis. of Child*, p. 765, t. XXXIV, nov. 1927.

plage claire persiste : *ce double contour* persisterait pendant des années et aurait une grande importance pour le diagnostic rétrospectif.

Les *altérations biochimiques* du scorbut ont été tout récemment étudiées par Abraham (1), qui constate une diminution de résistance globulaire, une hypocholestérinémie, une diminution de la calcémie (déjà notée par Hess et Killian) et surtout une courbe d'hyperglyeémie alimentaire très spéciale indiquant un trouble net du métabolisme hydrocarboné.

Mais le scorbut humain n'est peut-être pas spécifiquement dû à l'absence dans la ration de la seule vitamine C. Il s'agirait plutôt (Mme Randoin) (2) d'une affection à carences multiples.

Vitamine E et reproduction.

Il paraît relativement bien démontré à l'heure actuelle qu'une vitamine spéciale, désignée d'abord sous le nom de facteur X et ultérieurement appelée vitamine *liposoluble E*, règle la reproduction, la fertilité — peut-être la lactation de certaines espèces animales — et notamment du rat.

Ce sont Evans et Bishop (3) qui, les premiers, attribuèrent résolument à l'absence d'une vitamine X spéciale la stérilité observée déjà depuis quelques années chez des animaux soumis à une *alimentation lactée exclusive*. Cette stérilité fut notée par Sure (4), Mattil et Conklin, Mattil et Stone (5) qui la *supprimèrent* par adjonction de *germe de blé*.

Toute une série d'auteurs se sont efforcés d'en découvrir la cause et la cherchèrent, les uns dans un mauvais équilibre de la ration [excès des lipides : Mattil et Congdon, Anderegg (6) ; excès des nucléoprotéides : Mattil, Carman et Clayton (7) ; défaut de matières minérales], — les autres dans une absence de vitamines déjà existantes (Nelson, Heller et Fulmer : carence B).

Le trouble génital atteignait à la fois les mâles dont le testicule est atrophié et la spermatogenèse entravée (Mattil et Clayton, Mattil et Stone) ; il atteint également les femelles, non dans l'ovulation, mais dans le processus de nidation de l'œuf.

Mais, en 1924, Sure, dans une série de belles études, élimine tous les facteurs précédents et se rallie à l'opinion d'Evans et Bishop, dont il appelle la vitamine X : *vitamine E*, réglant la reproduction sans atteindre la croissance.

(1) ABRAHAM, *Kl. Wo.*, 19 fév. 1928, p. 353.
(2) Mme RANDOIN et LECOQ, *Bull. Soc. Chimie biol.*, janv. 1927, t. IX, n° 1, p. 49.
(3) EVANS et BISHOP, *Science*, 1922, t. LVI, p. 650 ; *J. of Métab. Research*, 1923, t. III, p. 233.
(4) SURE, *J. of Biol. Chem.*, t. LXII, déc. 1924, n° 2, p. 371 ; t. LVIII, janv. 1924, n° 3, p. 680.
(5) MATTIL et STONE, *J. of Biol. Chem.*, 1923, t. LV, p. 443.
(6) ANDEREGG, *J. of Biol. Chem.*, 1924, t. LIX, p. 587.
(7) MATTIL, CARMAN, CLAYTON, *J. of Biol. Chem.*, t. LVI, oct. 1924, n° 3, p. 729.

Cette question de la vitamine E a été, depuis, l'objet de nombreux et de très importants travaux qui tentent de dégager les propriétés de la nouvelle vitamine liposoluble E et d'en préciser l'action.

Sources. — La stérilité constatée dans les régimes de lait exclusif, disparaît en ajoutant au régime les aliments suivants : laitue, luzerne, blé, avoine, viande, beurre.

Les graisses constituent une source très importante de vitamine E ; surtout le beurre (Evans et Bishop) ; la margarine (Evans et Bishop). L'huile de foie de morue est sans action.

Parmi les *graisses végétales*, la plus favorable est l'*huile de germe de blé*, dont l'action a été démontrée par Mattil (8). Avec elle, l'huile de maïs et l'huile de chènevis permettent la fécondation et la lactation. On trouvera dans un travail de Sure la classification des huiles végétales vis-à-vis de leur action reproductrice.

La vitamine E existe dans les *feuilles de laitue* (extraits éthérés), de luzerne, de thé, de diverses céréales, le haricot de Géorgie (Sure), le riz, le blé, l'avoine. Evans et Hoagland (9) ont récemment montré que le pois synthétisait la vitamine au moment de sa germination, à la lumière.

Les tissus des animaux et des nouveau-nés contiennent la vitamine E ; le lait écrémé en contient, par contre, très peu (Sure). Cette quantité se montrerait néanmoins suffisante pour la reproduction en lui adjoignant de la vitamine B.

La levure de bière en contient de faibles quantités.

Les deux sources les plus importantes sont en définitive le *germe de blé*, — la plus élevée et la plus constante (Evans et Burr) (10), — *le beurre et la margarine*.

Propriétés physico-chimiques. — La vitamine E est extrêmement stable à l'air, à la lumière, à la chaleur, aux acides et aux alcalis (Evans et Burr).

Travaillant sur l'huile de germe de blé, les deux auteurs précédents ont établi que l'hydrogénation n'altère pas la vitamine ; que le facteur actif passe dans de nombreux solvants organiques (éther, benzine, acétone) ; qu'il se retrouve, après saponification à la potasse, *dans la portion insaponifiable* de l'huile avec les stérols.

Ils décrivent une méthode d'extraction qui, éliminant les stérols inactifs, reprenant le facteur E par l'huile de pétrole, et le purifiant par les précipitations à la digitonine, aboutit à obtenir un corps huileux dépourvu de soufre, d'azote et de phosphore et d'une telle activité que 5 milligrammes par jour suffisent chez le rat pour assurer la reproduction.

(8) MATTIL, *J. of Am. med. Ass.*, 29 oct. 1927, t. LXXXIX, n° 18, p. 1505.
(9) EVANS et HOAGLAND, *Am. J. of Phys.*, vol. LXXXV, n° 3, 1927, p. 702.
(10) EVANS et BURR, *Proc. Nat. Acad. Sc.*, t. XI, 1925, p. 334.

Une propriété très curieuse de la vitamine est son *inactivation par certaines graisses.*

Déjà, l'on avait constaté que la reproduction des rats — pour peu que le régime soit déficient même légèrement en vitamine E — est définitivement compromise si le régime est très riche en graisses et particulièrement en lard et en huile de foie de morue (Mattil, Carman et Clayton); mais Evans et Burr ont précisé récemment ce point en montrant que non seulement le *lard* introduit à un taux élevé (22 p. 100) dans la ration est inactivant, mais aussi l'acide oléique, tandis que la margarine et l'acide palmitique sont inoffensifs. De plus *l'inactivation se produit par le mélange direct in vitro.* Le mécanisme de celle-ci a été très discuté. Mattil pense que ce sont les *produits de rancissement* des graisses animales non saturées qui détruisent la vitamine E.

Pour Evans et Burr (1), l'acide oléique est le corps le plus toxique et « l'antivitamine » a pu être concentrée tout entière dans la fraction insaponifiable.

Dans les graisses végétales, au contraire, le facteur E peut se détruire par *oxydation* ; mais la structure chimique des huiles végétales favorise peu cette auto-oxydation. Un récent travail d'Evans et Burr étudie le rôle du rancissement et des stérols dans l'inactivation du facteur E.

Propriétés biologiques. — A dose de 250 milligrammes par jour chez le rat, le germe de blé en nature assure la reproduction.

Lorsque la vitamine est absente, on constate que, chez la femelle, l'ovulation reste normale, mais l'implantation de l'œuf ne se produit pas. Chez le mâle, après cent jours, le pouvoir procréateur diminue et au cent cinquantième jour on constate une dégénérescence testiculaire avec prolifération du tissu insterstitiel et disparition des cellules nobles. Ces lésions sont définitives (Mason), mais le premier signe en date serait l'agglutination et la destruction des spermatozoïdes mûrs alors que, à ce stade, la spermatogenèse reste normale (Mason).

Lorsque la carence est moins absolue, la reproduction peut se faire, mais les portées meurent dès la naissance ou peu après la naissance.

Mais l'étude biologique de la vitamine E est encore très complexe, étant donné le nombre très grand des facteurs organiques ou minéraux qui influencent la reproduction animale. *La vitamine est-elle seule en cause, ou agit-elle conjointement ou par l'intermédiaire d'autres facteurs?*

Un fait très intéressant — mais insuffisamment étudié — a été constaté par Simmonds, Becker et Mc Collum (2), qui font intervenir dans l'avitaminose E *un trouble du métabolisme du fer.* Ils ont déterminé, sans que le régime soit insuffisant en facteur A, une ophtalmie du rat, par l'adjonction au régime de sulfate ferreux, avec une atrophie testiculaire. Or le germe de blé (qui contient une grosse quantité de vitamine E) supprime ces deux lésions, au même titre que le citrate ferrique. Examinant alors le régime stérilisant, ils constatent sa déficience en fer, et concluent que la vitamine E est un régulateur spécifique de l'assimilation du fer. Mais cette assertion n'a pas été encore confirmée par d'autres auteurs (Mattil).

Le *métabolisme du calcium* interviendrait dans la reproduction. Reynolds et Macomber (3) ont réalisé la stérilité avec un régime déficient en calcium et en sels totaux. Kennedy (4) fait la même constatation. Macomber précise qu'un tel régime favorise non tant l'infertilité elle-même, que la mortalité intra-utérine.

La grossesse chez le rat exige un certain degré de *supplément calcique* ; mais c'est surtout *la lactation qui effondre les réserves calciques,* et le régime carencé de la mère détermine la mort de l'enfant.

Du reste, Hart, Steenbock, Mc Collum et Humphrey ont démontré que les vaches ne peuvent mener à bien leur grossesse, si le calcium est insuffisant dans la ration ; confirmation donnée par Mc Collum, Simmonds et Pitz.

Il faut donc vérifier soigneusement la teneur en calcium des régimes donnés comme dépourvus de vitamine E avant d'attribuer à elle seule la stérilité observée.

Mais la question est plus complexe encore : le *taux des protéines* du régime intervient aussi; le régime protéinique excessif détermine la stérilité du rat (Reader et Drummond, Kennedy), mais l'addition au régime du rat de viande fraîche favorise la fécondité (Florence Mc Leod) (5).

On voit donc à quelles vérifications de régimes on doit s'astreindre pour éliminer tout autre facteur que la vitamine E dans l'interprétation des résultats.

Une constatation curieuse a été faite par Evans et Burr (6) chez les rats carencés, auxquels on redonne une certaine quantité de vitamine E suffisante pour mener à bien leur grossesse, mais non leur lactation. Les petits sont atteints de *paralysie* vers le vingt et unième jour et meurent ; d'autres restent *définitivement paralysés,* contrairement à ce qu'on observe avec la polynévrite béribérique. Du reste, il ne s'agit pas d'avitaminose B associée, et la paralysie est guérie si on ajoute à temps au régime de la mère de la vitamine E.

(1) EVANS et BURR, *Journ. of Am. med. Ass.*, 7 mai 1927, t. LXXXVIII, nº 19, p. 1462 ; 5 nov. 1927, t. LXXXIX, nº 19, p. 1587.

(2) SIMMONDS, BECKER et MC COLLUM, *Journ. of Am. med. Ass.*, 2 avril 1927, t. LXXXVIII, nº 14, p. 1047.

(3) MACOMBER, *J. of Am. med. Ass.*, t. LXXXVIII, nº 6, 14 juill. 1927.

(4) KENNEDY, *Quart. J. of Exp. Path.*, t. XVI, nº 3, p. 281, 1926.

(5) MC LEOD, *Am. J. Physiol.*, janv. 1927, t. LXXIX, p. 316.

(6) EVANS et BURR, *J. of Biol. Chem.*, janv. 1928, p. 273, t. I.

Vitamine Z.

En 1925, Von Szily et Eckstein (1) ont, en modifiant le régime rachitisant 3143 de Mc Collum (dont ils remplaçaient le gluten de blé par la gélatine), obtenu une *cataracte* chez les jeunes rats, qu'ils attribuèrent d'abord au manque de facteur A, puis à l'absence d'une nouvelle *vitamine Z*, contenue dans le gluten de blé. Stepp et Friedenwald (2) n'ont pu arriver à reproduire cette lésion. Goldschmidt (3) fit avec Yoshimoto des expériences définitives à ce sujet : il ne constata aucune cataracte, et prouva que Eckstein et von Szily avaient pris pour telle la modification cornéenne simple, constatée lorsqu'on expose à l'air le cristallin des rats très jeunes pendant les dix premiers jours de leur naissance. Cette modification peut se produire avec tous les régimes qui retardent la croissance. La vitamine Z n'existe pas.

Signalons enfin le curieux travail de Wesson (4), qui constate chez le rat, en étudiant le quotient respiratoire, une transformation anormale d'hydrates de carbone en graisse, alors que le régime est uniquement constitué d'eau et de dextrine depuis plusieurs semaines ; cette anomalie cesse en ajoutant une trace de lard au régime ; celui-ci contiendrait alors une *vitamine qui permettrait l'assimilation des hydrates de carbone*. Lorsqu'elle manque, ils se transforment en graisse.

Vitamine antipellagreuse et pellagre.

La vitamine antipellagreuse PP (*pellagra-preventing*). — Elle a été décrite par Goldberger et Tanner sous le nom de facteur PP. Ce facteur a été découvert par Goldberger, Wheeler, Lellie et Rogers (5) dans la *levure autoclavée* et l'*extrait de levure*.

Aussi les rapports de ce facteur avec les autres vitamines de la levure, facteur B, facteur de croissance, facteur d'utilisation nutritive, vitamine D de Funk, ont été très discutés. On admet qu'elles sont toutes distinctes les unes des autres (Randoin, Lecoq), mais la question est plus discutée pour ce qui est du *facteur de croissance du rat*.

Goldberger admet un rapport très étroit entre les deux facteurs, qui existent tous deux dans la levure autoclavée ; le facteur PP ne détermine pas la croissance par lui-même, mais il peut être activé par simple addition de farine de blé ou de maïs. Chick et Roscoe admettent presque l'identité.

Par contre, Macy, Outhouse, Long et Graham (6), puis Salmon (7), sont partisans de deux facteurs distincts. Salmon a réussi à préparer isolément le facteur PP, après absorption préalable de la vitamine B par la terre à foulon. Mais l'adjonction de vitamine B au facteur PP détermine une action sur la croissance ; *les deux facteurs sont donc étroitement unis, quoique distincts.*

Le facteur PP a été retrouvé dans le *germe de blé* (Goldberger et Wheeler) (8). C'est un facteur thermostable résistant à l'autoclavage (Goldberger).

Action biologique. — La carence en facteur PP détermine des lésions cutanées, oculaires et linguales analogues à la pellagre (Goldberger et Lellie; Goldberger, Wheeler, Lellie et Rogers).

La « langue noire » des chiens est un symptôme de pellagre pour Goldberger, qui a réussi à faire disparaître cet aspect en ajoutant à la ration du germe de blé.

La pellagre humaine. — L'avitaminose n'est pas seule en cause dans la pellagre.

Goldberger et Tanner eux-mêmes expérimentant sur des aliénés pellagreux ont montré qu'il existe deux syndromes dans la pellagre : 1° le complexe cutané, qui dépend des protides de la ration et particulièrement des acides aminés ; 2° un syndrome de dénutrition, qui dépendrait peut-être de la vitamine. L'*anacidaminose* a donc son rôle à côté de l'avitaminose et Goldberger a pu améliorer la pellagre humaine par l'ingestion d'acides aminés (cystine et tryptophane). Récemment deux épidémies pellagreuses ont été étudiées.

L'une par Ballif et Gherscovici (9), qui ont eu 30 p. 100 de mortalité et ont constaté que les variations des albumines totales du sérum étaient les mêmes que dans les maladies infectieuses fébriles. La réserve alcaline est diminuée dans les cas graves de pellagre ; et il existe une hypercalcémie. La maladie est surtout grave au printemps et en été.

L'autre épidémie a été observée au « Nyassaland » par Shelley (10), qui conclut à l'origine infectieuse de la pellagre. La toxine du microbe pellagreux non encore isolé produirait une déficience sécrétoire thyroïdienne, une névrite et des troubles cutanés qui correspondent à la distribution nerveuse. *L'administration d'extrait thyroïdien est très actif sur les lésions cutanées.*

II. — VITAMINE D ET RACHITISME

La vitamine D.

La vitamine D de Mc Collum désigne le facteur antirachitique liposoluble. Il est regrettable que cette dénomination ne soit pas consacrée et que l'on désigne trop souvent ce facteur sous le nom de « facteur A », sous prétexte qu'il est associé dans les mêmes corps gras avec la vitamine A vraie qui agit sur la xérophtalmie et la croissance du rat.

(1) VON SZILY, ECKSTEIN, *Kl. Woch.*, 1924, t. I, p. 15 ; 7 mai 1925, p. 919.
(2) STEPP et FRIEDENWALD, *Kl. Woch.*, 1924, p. 2325.
(3) GOLDSCHMIDT, *Kl. Woch.*, 2 avril 1927, p. 635.
(4) WESSON, *J. of Biol. Chem.*, t. LXXIII, juin 1927, n° 2, p. 507.
(5) GOLDBERGER, WHEELER, LELLIE et ROGERS, *Publ. Health Rep.*, t. XLI, 19 fév. 1926, p. 297-318.
(6) MACY, OUTHOUSE, LONG et GRAHAM, *J. of Biol. Chem.*, vol. LXXIII, mai 1927.
(7) SALMON, *J. of Biol. Chem.*, t. LXXIII, juin 1927, n° 2, p. 483.
(8) GOLDBERGER et WHEELER, *Publ. Health Report*, 30 sept. 1927, p. 2383.
(9) BALLIF et GHERSCOVICI, *C. R. Soc. biol.*, 1928, p. 393.
(10) SHELLEY, *The Lancet*, t. I, 8 janv. 1927, p. 74.

Sources. — La grande source de facteur antirachitique est l'**huile de foie de morue.** Lesné et Simon (1), Simon dans sa thèse, ont montré que l'activité des huiles était très variable et pouvait exclusivement être déterminée par l'épreuve biologique seule : aucune autre propriété physique ou chimique de l'huile ne permettant d'apprécier sa puissance en facteur D.

Quoique riches en facteur D, certaines huiles sont *toxiques* (Simon) et provoquent des troubles digestifs ; la simple filtration peut éliminer cette action toxique.

Dans une étude d'ensemble, Bills (2) a envisagé le pouvoir antirachitique de diverses huiles provenant des poissons. L'huile de phoque est active, l'huile de baleine est active ; *le poisson synthétise lui-même sa vitamine*. Les autres graisses animales (graisse de veau) sont inactives.

La margarine est une bonne source de vitamine D ; mais, à poids égal, elle en contient 200 fois moins que l'huile de foie de morue (Jones, Steenbock et Nelson) (3) ; et proportionnellement, au contraire, elle recèle bien plus de facteur antixérophtalmique que l'huile de foie de morue. Mais la teneur de la margarine en ces deux facteurs est, en réalité, très variable (Mc Collum, Simmonds, Becker, Shipley) (4).

Le lait contient la vitamine D, surtout si on a ajouté de l'huile de foie de morue à la ration de la vache (Golding, Soames et Zilva) (5). De même le lait des rattes soumises pendant la grossesse à l'ingestion d'huile protège les jeunes contre un régime rachitisant (Mc Collum, Simmonds, Becker et Shipley).

Les **substances végétales** peuvent renfermer la vitamine D. Notamment l'extrait aqueux, alcoolique et surtout éthéré de fleurs de trèfles et d'alfa (Shipley, Kinney, Mc Collum) (6), de fourrage vert (Bethke, Kennard et Kik) (7), le chou, l'épinard Roscoe, Willemott et Wokes). La tomate et le céleri en sont par contre totalement dépourvus.

Les céréales, non seulement n'ont pas de pouvoir antirachitique (Steenbock, Black et Thomas) (8), mais recèlent, d'après Mellanby (8), une *toxamine* antagoniste de la vitamine et altérant la nutrition osseuse, surtout abondante dans la farine d'avoine.

Propriétés physico-chimiques. — La vitamine est soluble dans l'alcool, l'éther, l'acétone (Shipley, Kinney, Mc Collum) ; elle est détruite dans l'huile de foie de morue par le contact avec l'amidon granulé (Dunn) (9).

L'insaponifiable. — La *fraction insaponifiable* de l'huile de foie de morue contiendrait le facteur actif (Zucker, Pappenheim et Barnett) (10).

Ces auteurs ont traité l'huile par l'alcool éthylique, saponifié ensuite cet extrait alcoolique, et extrait par l'éther la partie insaponifiable. De celle-ci ils séparent la cholestérine et par refroidissement obtiennent une substance douée d'une action antirachitique *mille fois* supérieure à celle de l'huile dont elle provient.

Ces résultats n'ont pas été complètement confirmés : Dorlencourt, Debray et Mlle Spanien (11) trouvent que la fraction insaponifiable de l'huile n'empêche pas les lésions du rachitisme expérimental. Sabatini (12) montre que les résultats sont différents suivant la variété du régime rachitisant ; l'insaponifiable aurait pour action de favoriser l'assimilation des autres éléments nutritifs. Son action est donc très distincte de celle de l'huile de foie de morue, qui agit avec n'importe lequel des régimes rachitisants. Par contre, des recherches récentes de B. Kramer, S. Kramer, Shelling et Shear (13), faites avec un concentré non saponifiable d'huile de foie de morue préparé avec l'alcool méthylique, et décholestériné par la digitonine, ont montré que l'extrait était, aux mêmes doses, aussi actif que l'huile de foie de morue.

Nelson et Steenbock (14) maintiennent qu'une solution dans l'huile de pétrole des constituants insaponifiables contient la propriété antirachitique et peut la conserver pendant un an et demi !

De nouvelles recherches sont donc encore nécessaires avant d'admettre la réalité d'action des constituants insaponifiables de l'huile de foie de morue ; mais un certain nombre de points sont acquis : le facteur antirachitique de l'huile de foie de morue n'est pas précipitable par la digitonine (Nelson et Steenbock) ; la cholestérine contenue dans l'huile n'est pas en cause (Drummond, Euler, Nelson et Steenbock, Takahashi-Kawakami). Quant à la nature exacte de l'insaponifiable, on l'ignore encore à peu près complètement : Rosenbaum (15) a tenté une étude comparative de l'insaponifiable, d'une série de liquides de valeurs biologiques diverses, au point de vue chimique et biologique, et conclut que l'action biologique dépend d'un autre facteur que la

(1) LESNÉ et SIMON, *Acad. sciences*, 7 juin 1926.

(2) BILLS, *J. of Biol. Chem.*, t. LXXII, avril 1927, n° 2, p. 751.

(3) JONES, STEENBOCK et NELSON, *J. of metab. Res.*, p. 169, vol. VI, n° 1, p. 6, 1923.

(4) MAC COLLUM, SIMMONDS, BECKER, SHIPLEY, *Am. J. of Dis. of Child.*, t. XXXIII, p. 230, fév. 1927.

(5) GOLDING, SOAMES et ZILVA, *Bioch. Journ.*, t. XX, p. 1306, 1926.

(6) SHIPLEY, KINNEY, MC COLLUM, *J. of Biol. Chem.*, t. LIX, n° 1, p. 165, fév. 1924.

(7) BETHKE, KENNARD et KIK, *J. of Biol. Chem.*, mars 1925, t. LXIII, n° 2, p. 396.

(8) STEENBOCK, BLACK et THOMAS, MELLANBY, Voy. Etude synthétique.

(9) DUNN, *J. of Biol. Chem.*, août 1924, t. LXI, p. 129, n° 1.

(10) ZUCKER, PAPPENHEIM et BARNETT, *Proc. Soc. Exp. biol. and med.*, 1921, t. XXII, n° 19, p. 167.

(11) DORLENCOURT, DEBRAY et Mlle SPANIEN, *C. R. Soc. Biol.*, t. XCV, p. 367, 3 juill. 1926.

(12) SABATINI, *Il Policlinico*, t. XXXIII, 11 oct. 1926, p. 1417.

(13) B. KRAMER, S. KRAMER, SHELLING et SHEAR, *J. of Biol. Chem.*, t. LXXI, n° 3, févr. 1927, p. 699.

(14) NELSON et STEENBOCK, *J. of Biol. Chem.*, t. LXIV, n° 2, juin 1925, p. 299.

(15) ROSENBAUM, *Bioch. Zeitschrift*, t. III, n° 109, p. 271, 1920.

composition chimique, mais aucune étude chimique d'ensemble n'est venue compléter la sienne.

Le rachitisme.

A côté de la vitamine D, interviennent dans le rachitisme deux autres facteurs : 1° la lumière ; 2° les troubles de l'équilibre phospho-calcique. — Nous les envisagerons successivement et nous terminerons par une étude anatomo-clinique du rachitisme expérimental et du rachitisme humain.

I. *Le facteur lumière. Les irradiations ultra-violettes.* — Il est indispensable de l'étudier sur le même rang que la vitamine, étant données son importance considérable et les relations imprévues qui existent entre ces deux facteurs. Les auteurs américains avaient admis, après Hume et Smith, une véritable équivalence biologique entre les deux facteurs (Steenbock et Nelson), avec des prédominances individuelles de l'un ou l'autre selon les conditions d'expérience (Bethke, Kennard et Kik). Mais en réalité les faits sont beaucoup plus complexes, depuis la découverte de l'activation des stérols par les rayons ultra-violets, résumée dans les articles de Hess (1) en Amérique, ici même dans des articles de E. et H. Biancani (2) dans la revue générale de Mouzon. Nous-mêmes en donnons ici un exposé à peu près complet, qui comprendra : 1° l'étude des rapports entre la lumière et la vitamine antirachitique ; 2° l'étude de l'action directe de la lumière sur l'organisme rachitique.

A. **Irradiation et facteur antirachitique.** — I. **Le fait capital a été la découverte faite par Hess et Weinstock (3) que les aliments inactifs irradiés pouvaient acquérir un pouvoir antirachitique.**

Technique. — On irradie pendant une heure environ, aussi bien en présence d'air que d'azote (Hess et Weinstock) au moyen d'une lampe à vapeurs de mercure, fonctionnant sous 40-50 volts et 4 à 5 ampères. Les radiations ultra-violettes efficaces sont celles dont A = 300 millimicrons. La substance irradiée est placée à 30 à 50 centimètres de la lampe et disposée en couches minces.

Les aliments irradiés susceptibles d'être activés :

a. D'ORIGINE ANIMALE. — 1° Les *huiles* animales peuvent être irradiées et activées, par exemple l'huile de phoque (Allodi) (4). Mais l'irradiation d'huile de foie de morue, déjà active, n'augmente pas le pouvoir antirachitique (Wyman) (5) : elle le détruit au contraire si l'irradiation se prolonge (Adam) (6), en même temps que l'huile prend une odeur désagréable. Les modifications physico-chimiques qui se produisent dans l'huile de foie de morue activée ont été bien décrites par Adam.

2° Le *lait de vache irradié* devient actif (Steenbock et Daniels) (7) environ de huit à dix fois son taux primitif d'activité (Steenbock, Hart, Hoppert-Black) (8). Il augmente la fixation du calcium (Hess et Cowell) (9). Ces faits ont été contrôlés par György, Hottinger, Mc Kay et Shaw. *Tous les laits sont activés*, y compris le LAIT SEC dont l'activité après irradiation, a été vérifiée par Mouriquand chez l'animal, Wieland chez l'enfant, enfin par Dawkins et Pattison vis-à-vis de la régénération sanguine.

Le seul inconvénient de l'irradiation est la *modification de saveur du lait* appelée *Tjécorisation* par les Allemands (odeur de suif, saveur de poisson) (Titus, Unger, Henshaw et Fisch) (10), mais évitable avec des irradiations courtes (Supplee et Dow) d'une minute seulement, à 33 centimètres de la lampe. Il faut opérer à l'abri de l'air (Spinska) (11), car l'irradiation dégage de l'ozone qui tue la vitamine par oxydation (Drummond) ; ou sur des laits déprotéinisés, car ce sont surtout les protéines qui s'altèrent pendant l'irradiation (Rohr et Schlutz).

3° Indépendamment du lait, la cervelle (Hess), la caséine, la lanoline sont aussi activées (Steenbock, Black, Nelson).

b. D'ORIGINE VÉGÉTALE. — Sont activées les *huiles végétales* (de coton, de lin, d'olive) [Steenbock et Black ; Lesné et Simon (12)] ; les huiles de coco, de maïs (Steenbock et Black). Le propriété antirachitique ainsi acquise peut se conserver pendant un an à l'abri de l'air (Steenbock et Black). Les huiles vieillies ne peuvent plus devenir actives, quoique Lévy-Solal, Christou et Dalsace (13) aient observé, après des irradiations longues, leur réactivation paradoxale.

La farine des céréales [(Hess et Weinstock) les plantes vertes, les feuilles vertes ou étiolées de laitue, d'épinard, de blé (Hess et Weinstock), le foin desséché (Steenbock, Hart, Elvehjem, Kletzien) (14) ont la même propriété d'activation ultra-violette.

II. **Quelle est la substance activée. — Rôle du cholestérol.** — Hess et Weinstock, puis Steenbock et Black ayant découvert que seule la fraction insaponifiable des huiles pouvait être activée, on pensa immédiatement au rôle possible du *cholestérol*, un des composés les plus importants du complexe insaponifiable.

Simultanément trois groupes de chimistes : Hess et Weinstock et Helmann (15) ; Steenbock et

(1) HESS, *Journ. of Am. med. Ass.*, 20 juin 1925, p. 1910, et *J. of Am. med. Ass.*, 30 juill. 1927, vol. LXXXIX, n° 5, p. 337.

(2) E. et H. BIANCANI, *Paris médical*, 28 janv. 1928.

(3) HESS et WEINSTOCK, *J. of Biol. Chem.*, mars 1925, n° 2, t. LXIII, p. 297.

(4) ALLODI, *Rassegna internaz. de Clinica e Terapia*, t. VIII, p. 458, juill. 1927.

(5) WYMAN, *Am. J. of Dis. of Child.*, nov. 1927, t. XXXIV.

(6) ADAM, *Kl. Woch.*, vol. XXXVI, 3 sept. 1926.

(7) STEENBOCK et DANIELS, *Journ. of Am. med. Ass.*, 1925, t. LXXXIV, p. 1093.

(8) STEENBOCK, HART, HOPPERT-BLACK, *J. of Biol. Chem.*, t. LXVI, déc. 1925, n° 2, p. 441.

(9) COWELL, *Brit. med. Journ.*, 1925, t. I, p. 594.

(10) TITUS, UNGER, HENSHAW et FISCH, SUPPLEE et DOW, *Am. J. of Dis. of Child.*, t. XXXIV, p. 364, sept. 1927.

(11) SPINSKA, POPOVICIU, JENKE, *Jahrb. f. Kinderheilk.*, t. CXII, n° 35, mars 1926.

(12) LESNÉ et SIMON, *Soc. Path. comparée*, 8 juin 1926.

(13) LÉVY-SOLAL, CHRISTON et DALSACE, *C. R. Soc. Biol.*, 17 juill. 1926.

(14) STEENBOCK, HART, ELVEHJEM, KLETZIEN, *J. of Biol. Chem.*, déc. 1925, t. LXVI, n° 2, p. 425.

(15) HESS et WEINSTOCK et HELMANN, *J. of. Biol. Chem.* mars 1925, t. LXXXIII, n° 2, p. 305.

Black (1) au Congrès de Washington (1925), enfin Rosenheim et Webster (2) montrent que le cholestérol *purifié* à l'état sec, en dissolution alcoolique ou huileuse, ou en suspension aqueuse, *est activé par les rayons ultra-violets* (air ou oxygène). Elargissant le cadre de la découverte, Hess et Weinstock (3) montrent qu'il s'agit d'une *propriété générale*, commune au cholestérol animal et au *physostérol végétal*. De toutes parts en France (Fabre et Simonnet) (4), en Angleterre (Rosenheim et Webster, Parsons, Churchill), en Allemagne surtout (Hottinger, György, Falkenheim, Popovociu et Jenke, Gœttche et Tolnaï) ont vérifié l'efficacité du cholestérol irradié dans le rachitisme humain ou expérimental, et ont précisé les conditions d'irradiation.

La **durée** doit être courte, sinon l'activité du cholestérol se détruit et ne peut plus être récupérée malgré de nouvelles irradiations. Le temps minimum est de quinze minutes; l'irradiation prolongée (six à huit heures) jaunit et inactive le cholestérol.

La **conservation** est plus courte qu'avec les irradiations directes des végétaux.

Le **solvant** aqueux est moins favorable à la conservation du cholestérol irradié, qui reste par contre actif en solution huileuse.

L'**atmosphère ambiante** est sans influence (air, azote, ou vide).

La **dose** de cholestérol irradié actif contre le rachitisme est très faible : 1 milligramme par jour suffit, soit en ingestion, soit en *injection sous-cutanée, alors que l'huile de foie de morue est inactive par cette voie.*

Les **radiations actives** sont les *radiations ultra-violettes* surtout *à courte longueur d'onde* (Hess et Weinstock)

Les rayons X (Hess et Weinstock) sont sans action ; ils détruisent la cholestérine (Roffo), surtout si celle-ci est dissoute dans le tétrachlorure de carbone ou le chloroforme (Dognon) (5). Ce n'est que dans des solvants chlorés que la cholestérine pourrait être activée par les rayons X (Hieger) (6) ou par les rayons cathodiques à haut voltage (100 000 à 300 000 volts) (Knudson et Coolidge) (7).

Le bromure de radium ne peut déterminer l'activation (Hess et Weinstock) ; au contraire, les rayons γ du radium détruisent le complexe chimique qui dans la cholestérine est susceptible d'activation (Reinhard et Buchwald) (8).

III. Le mécanisme de l'activation du cholestérol. — Pour l'élucider, de très nombreux auteurs ont étudié les transformations physiques et chimiques du cholestérol irradié.

L'ABSORPTION SPECTRALE. — Elle a été étudiée par Hess et Weinstock, Schlutz et Morse, Pohl (de Göttingen). Le spectre d'absorption de la cholestérine se modifie de telle façon que le nouveau spectre permet davantage encore l'absorption de rayons à courte longueur d'onde. Pour Bells, Honeywell et Mc Hair, la propriété activante est associée avec les absorptions spectrales portant sur $\lambda = 315$ et $\lambda = 304$ millimicrons : le spectre normal du cholestérol comportant normalement trois bandes d'absorption à λ 239,5 — 282 — 270 $\mu\mu$.

La *constante diélectrique* des huiles (9) augmente après l'irradiation (Ellinger), mais seulement lorsque celle-ci est faite en présence d'oxygène.

Des **propriétés radiantes** très curieuses ont été décrites par Takahashi, qui montre que pendant un temps assez court (Hamano) le cholestérol irradié peut impressionner la plaque photographique dans l'obscurité. Mais West et Bishop, Kugelmass et Mc Quarrie, Farrington et Fosbinder discutent fortement cette propriété qui n'a peut-être rien à voir avec le développement du facteur antirachitique.

Les propriétés chimiques. — La propriété activante développée par les ultra-violets résiste à l'acétylation, mais non à la benzoylation (Steenbock et Black) (10) ; elle est détruite par les vapeurs de peroxyde d'azote et de nitrite *n*-butyl (Bills) (11).

Les **tentatives d'extraction** ont été effectuées par Bills, qui cherche à obtenir la fraction active, par contact entre le cholestérol et la flavidine; par Shear et Kramer (12) qui isolent un extrait huileux donnant avec le réactif aniline-acide chlorhydrique une réaction colorée rouge violet, caractéristique de la vitamine antirachitique ; par Nitzescu, Popoviciu, Denes et Gœtz (13), qui isolent la fraction active par une précipitation à la digitonine.

Le fait essentiel est celui-ci : *L'extraction du principe actif est possible par précipitation à la digitonine* : le liquide surnageant est actif (Hess, Weinstock et Shermann) (14) et peut être extrait par l'ammoniaque liquide (Koch, Cahan et Gustavson) (15).

Donc il s'agirait d'une substance accolée à la cholestérine. Celle-ci devrait être entièrement précipitée par la digitonine ; or ce n'est pas le précipité qui est actif.

(1) STEENBOCK et BLACK, *J. of Biol. Chem.*, t. LXIV, n° 2, juin 1925, p. 263.

(2) ROSENHEIM et WEBSTER, *The Lancet*, 16 mai 1925, p. 1025, t. I.

(3) HESS et WEINSTOCK, *loc. cit.*

(4) FABRE et SIMONNET, *C. R. Soc. biol.*, t. XCIV, n° 6, p. 455, 20 févr. 1926.

(5) DOGNON, *C. R. Soc. biol.*, t. XCV, 1926, n° 36, p. 1433.

(6) HIEGER, *Bioch. Journ.*, 1927, t. XXI, p. 407.

(7) KNUDSON et COOLIDGE, *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1927, t. XXIV, p. 3669.

(8) REINHARD et BUCHWALD, *J. of Biol. Chem.*, t. LXXIII, juin 1927, n° 2, p. 382.

(9) ELLINGER, *Arch. f. Exp. Path. u. Pharmac.*, Bd. CXXII, H. 3-4, mars 1927, p. 238.

(10) STEENBOCK et BLACK, *J. of Biol. Chem.*, t. LXIV, n° 2, juin 1925.

(11) BILLS, *J. of Biol. Chem.*, 1925, t. LXIV-LXVI, n° 2, p. 451, 1926 ; t. LXVII, n° 3, p. 753.

(12) SHEAR et KRAMER, *J. of Biol. Chem.*, t. LXXI, déc. 1926, n° 1, p. 213.

(13) NITZESCU, POPOVICIU, DENES et GOETZ, *Bull. Soc. Chim. Biol.*, févr. 1927, p. 126.

(14) HESS, WEINSTOCK et SHERMANN, *J. of Biol. Chem.*, t. LXVI, nov. 1925, n° 1, p. 145.

(15) KOCH, CAHAN et GUSTAVSON, *J. Biol. Chem.*, 1926, t. LVII.

RELATIONS ENTRE L'ACTIVITÉ BIOLOGIQUE ET LA STRUCTURE CHIMIQUE. — D'autre part, Hess et Weinstock et Shermann, Rosenheim et Webster montrent que pour que l'activation puisse se produire, il faut :

1° Que la *double liaison* C=C qu'il possède dans sa formule soit intacte ;

2° Que le *groupe alcool secondaire* intervienne : on peut le rendre actif en le combinant avec un groupe acétyl (Hess, Weinstock et Shermann) mais non avec un chlorhydrate (Rosenheim et Webster) ou un cinnamate (Bills et Mac Donald) (1).

Il faut, en réalité, que ces deux propriétés chimiques soient *intactes à la fois* pour que l'irradiation soit active (Bills et Mac Donald).

Ces groupes *n'agissent pas en se modifiant par oxydation* au cours de l'irradiation, car la présence d'oxygène n'est pas nécessaire (Hess) et aucun produit d'oxydation synthétique du cholestérol (Schultz, Ziegler et Morse) (2) n'est antirachitique.

CONCLUSION. — 1° *Le corps activé est associé à la cholestérine, et n'est pas la cholestérine elle-même* ; 2° *il doit posséder une double liaison et un groupe alcool secondaire.*

IV. **L'ergostérol.** — Il est actuellement hors de doute que la cholestérine purifiée ne peut être activée (Rosenheim, Webster, Windaus et Hess, Heilbron, Morton) et qu'il existe accolé à elle un corps spécial capable d'être activé, que Windaus et Hess, Pohl, Rosenheim et Webster (3) appellent facteur *provitamine*, corps précurseur de la vitamine.

Cette *provitamine* doit être un stérol spécial, proche sinon identique à l'*ergostérol*, trouvé par Tanret en 1860 dans l'ergot de seigle, associé à la cholestérine en proportion de 1 p. 200 à 1 p. 500 ; séparable de celle-ci par le charbon, le permanganate de potassium, la bromuration (Hess et Windaus, Rosenheim et Webster).

Ce corps a un spectre d'absorption après irradiation qui est le même que celui du cholestérol irradié ; il possède le *groupe alcool* et *trois doubles liaisons.* Il remplit donc toutes les conditions nécessaires définies plus haut ; et Hess et Windaus, Pohl l'ont désigné comme identique à la *provitamine.* Or, *l'efficacité antirachitique de l'ergostérol irradié est énorme* (Windaus et Hess) : un millième de milligramme par jour empêche le rachitisme expérimental du rat, alors que 1 milligramme de cholestérine est nécessaire. A dose de 1 à 2 milligrammes, il guérit le rachitisme de l'enfant.

Dès maintenant, l'ergostérol irradié est très employé en Allemagne. György (4), Prinke (5), Strote (6) confirment ses bons effets. Kroetz (7), Beumer, Falkenheim (8), en commencent l'étude biologique chez les rachitiques (augmentation des phosphates du sang et rétentions minérales considérables : Windaus, György et Holtz) et chez l'adulte normal (modifications inverses de celles des rachitiques; élimination exagérée des phosphates, hypophosphatémie et légère acidose : Krœtz).

L'ergostérol est-il le seul corps annexé à la cholestérine et susceptible d'activation ? — Probablement non.

Hess et Anderson, Anderson et Shriner (9) ont trouvé, dans l'huile de graine de blé, un sistostérol α susceptible d'être irradié. Bills, Honeywell et Mc Nair (10) montrent que, malgré que l'on ait enlevé au cholestérol, par l'action combinée du brome et du charbon, l'ergostérol qu'il contient, le cholestérol restant peut encore être activé (Jendrassik et Kiuenyffi) (11). Tout n'est donc pas dit sur cette question, mais il est incontestable que l'acquisition de l'ergostérol irradié est une des plus intéressantes qui aient été faites de longtemps dans l'étude du rachitisme. Elle explique l'activation des aliments par les radiations ultraviolettes, malgré l'obstination de certains, dont Yoder (12), à penser encore que cettea ctivation est fonction uniquement des peroxydases, elle permet de comprendre le mode d'action de la lumière seule.

B. **Action directe de la lumière.** — I. **La lumière ultra violette**, en irradiations directes, protège l'animal contre le rachitisme. Elle rétablit l'équilibre calcique (expériences de Steenbock, Hart, Elvejhem, Kletzien sur les chèvres en lactation). Elle augmente l'activité antirachitique du lait chez la vache (Gowen, Murray, Gooch et Amers (13), confirmés par Steenbock, Hart et Hoppert; Luce ; Falkenheim, Voltz et Kirsch). Le fait paraît donc bien acquis, malgré les résultats médiocres que l'irradiation ultra-violette a donnés entre les mains de Hart, Steenbock, Scott et Humphrey (14). Chez la femme en lactation, l'irradiation augmente la fraction insaponifiable antirachitique active du lait (Hess, Weinstock et Shermann).

Pour Henderson et Mc Gee (15), l'irradiation ultra-violette augmente proportionnellement davantage

(1) BILLS et MAC DONALD, *J. of Biol. Chem.*, t. LXXII, mars 1927, n° 1, p. 13.

(2) SCHULTZ, ZIEGLER et MORSE, *J. of Biol. Chem.*, t. LXXIII, mai 1927, n° 1, p. 209.

(3) ROSENHEIM et WEBSTER, *Bioch. Journ.*, t. XXI, p. 389, 1927.

(4) GYORGY, *Kl. Woch.*, 1927, n° 13, 26 mars, n°13, p. 580.

(5) PRINKE, *Kl. Woch.*, 27 avril 1927, p. 1644.

(6) STROTE, *Kl. Woch.*, 15 janv. 1928, p. 114.

(7) KRŒTZ, *Kl. Woch.*, 1927, p. 1171.

(8) BEUMER, FALHENHEIM, *Kl. Woch.*, 1927, n° 17.

(9) HESS et ANDERSON, *J. of Biol. Chem.*, t. LXXIV, n° 3, sept. 1927, p. 651.

(10) BILLS, HONEYWELL et MC NAIR, *J. of Biol. Chem.*, t. LXXVI, janv. 1928, p. 251.

(11) JENDRASSIK et KIMENYFFI, *Bioch. Zeitsch.*, 1927, t. CLXXXIX, p. 180.

(12) YODER, *J. of Biol. Chem.*, t. LXX, oct. 1926, n° 2, p. 297.

(13) GOWEN, MURRAY, GOOCH et AMERS, *J. of Am. med. Ass.*, t. LXXXVI, n° 12, 20 mars 1926.

(14) HART, STEENBOCK, SCOTT et HUMPHREY, *J. of Biol. Chem.*, t. LXXIII, mai 1927, n° 1, p. 59.

(15) HENDERSON et MC GEE, *Bioch. Journ.*, t. XX, p. 363, 1926.

l'absorption du calcium que celle du phosphore.

II. La **lumière solaire** est également active (1) chez les vaches (Hart, Steenbock, Scott, Humphrey), mais beaucoup moins que pour l'homme, la chèvre, le poussin et le rat qui sont très sensibles aux radiations solaires.

La *saison* agit sur la teneur d'été en facteur antirachitique : le lait d'été est meilleur (Hess et Unger), plus calcifiant et plus antirachitique [Supplee et Dow (2), Speard] ; les rats nourris avec le lait d'hiver donnent naissance à des portées plus débiles (Daniels, Pyle, Brooks) (3).

Les radiations solaires actives sont comprises entre 290 et 313 millimicrons (Hess et Anderson) (4) ; écart très limité, et qui explique comment, en hiver, les courtes longueurs d'onde ne pouvant atteindre la terre, il ne parvient qu'un chiffre minime de rayons protecteurs.

Les rayons d'été sont à longueur d'onde plus courte que les rayons d'hiver : ils sont donc plus protecteurs : leur effet en mars, avril et mai est huit fois plus grand qu'en hiver. Le verre de vitre absorbe complètement les rayons actifs (aussi les enfants ne sont pas protégés dans des chambres à fenêtres fermées, même ensoleillées : Tisdall et Brown) (5).

La *lumière de Wood* a un pouvoir antirachitique net chez le rat, mais en irradiations prolongées (Mouriquand, Bernheim, M[lle] Théobalt) (6).

III. **Mode d'action de la lumière.** — La lumière agit par elle-même, et non par l'intermédiaire de l'air irradié, comme le prétendaient Hume et Smith ; Webster et Hill, Hughes, Hitcher et Titus ont fait justice de cette opinion. L'air irradié par lui-même n'a aucune vertu spéciale chez les poussins.

On a donc pensé que la lumière agissait en produisant *dans la peau* des modifications chimiques aboutissant à la création d'une propriété antirachitique (Aidin) (7). De là ce facteur agirait sur la nutrition calcique générale des os comme une véritable hormone (Aidin). La peau serait, dans cette conception d'Aidin, une véritable glande à sécrétion interne dont la fonction serait active dans l'enfance, à la période de croissance, jusqu'à la puberté. Hess et Weinstock avaient les premiers pensé à ce mode d'action lors de leurs recherches sur le cholestérol irradié et ils avaient montré qu'il existait dans les cellules, du cholestérol, activé par les rayons ultraviolets. Des *fragments de peau* ainsi irradiés devenaient nettement *antirachitiques*, fait confirmé depuis par Falkenheim (8), puis par Rekling (9) à Copenhague. Ce dernier montre que chez les rats non rasés l'irradiation augmente à peine les phosphates du sang, tandis que chez les rats rasés le phosphore inorganique du sang, après irradiation, s'élève dans des proportions très nettes.

D'autre part, l'action de la lumière sur la peau est à rapprocher des propriétés d'absorption cutanée et sous-cutanée des aliments irradiés.

Contrairement, en effet, à l'huile de foie de morue simple inactive, par cette voie l'huile irradiée peut être injectée sous la peau. Il existe donc en elle un principe spécial différent du principe actif naturel. L'extrait de cholestérine insaponifiable de l'huile de foie de morue peut être absorbé sous la peau (Kramer, Shelling, Spear; Lévy-Solal, Christon, Dalsace). L'ergostérine irradiée (Hume, Lucas et Smith) (10) est absorbée *directement par la peau*, ce qui permettrait un traitement par onction du rachitisme.

Il est donc certain que la peau joue un rôle manifeste dans l'absorption lumineuse solaire ou ultraviolette. Hess a même été jusqu'à rapprocher du jaunissement de la cholestérine par les rayons ultra-violets, la mélanodermie consécutive à ces irradiations, ce qui est peut-être une analogie un peu trop simple.

II. ***La carence calcique et phosphorée dans le rachitisme.*** — Nous l'étudierons assez brièvement, car nous en avons traité en détail dans notre travail précédent sur les avitaminoses. Pour mesurer l'intensité de la perturbation rachitique de l'économie, on se fonde sur le déficit calcique et phosphoré du sang et même sur le déficit calcique des os, comme le proposent Dutcher, Creighton et Rothrock (11).

A. **Équilibre minéral dans le rachitisme.** — Une étude récente de Telfer a été publiée sur le bilan calcique des rachitiques, tendant à établir qu'il existe un excès d'élimination fécale du calcium par défaut d'absorption intestinale.

Pour ce qui est du *rachitisme expérimental*, il a été étudié chez le chien par Skaar, qui montre que les troubles phospho-calciques sont influencés par le jus de citron, ce qui tend à prouver l'intervention de carences multiples sur le rachitisme.

Citons l'étude Heutschel et Zœller (12) sur le *métabolisme phosphaté* à l'intérieur des muscles rachitiques.

B. **Facteurs influençant l'équilibre minéral des rachitiques.** — *a.* **Le régime. Rôle du phosphore.** — Un beau travail de Karelitz et Shohl (13) montre que le rachitisme peut résulter — comme l'a déjà indiqué

(1) Hart, Steenbock, Scott, Humphrey, *loc. cit.*

(2) Supplee et Dow, *J. of Biol. Chem.*, t. LXXIII, juin 1927, n° 2, p. 617.

(3) Daniels, Pyle, Brooks, *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1926, t. XXIII, p. 821.

(4) Hess et Anderson, *Journ. of Am. med. Ass.*, 8 oct. 1927, t. LXXXIX, n° 15, p. 1222.

(5) Tisdall et Brown, *Am. J. of Dis. of Child.*, nov. 1927, p. 737, n° 34.

(6) Mouriquand, Bernheim, M[lle] Théobalt, *Acad. sciences*, 14 juin 1926.

(7) Aidin, *Brit. J. of Radiotherap.*, mai 1927, p. 24.

(8) Falkenheim, *Kl. Woch.* 29 oct. 1926, p. 2061.

(9) Rekling, *Hospitalstidende*, t. LXX, 25 août 1927, p. 831.

(10) Hume, Lucas, Smith, *Bioch. Journ.*, t. XXI, p. 362, 1927.

(11) Dutcher, Creighton et Rothrock, *J. of Biol. Chem.* t. LXVI, n° 2, déc. 1925, p. 401.

(12) Heutschell et Zœller, *Zeitsch. f. Kinderheilkunde*, 17 août 1927, t. XLIV, p. 146.

(13) Karelitz, Shohl, *J. of Biol. Chem.*, t. LXXIII, juin 1927, n° 2, p., 655.

Boas (1) de régimes très variables. On peut notamment obtenir le rachitisme avec une *prédominance du déficit phosphoré de la ration*, alors que les échanges calciques montrent une rétention en excédent du calcium (Medes, Orr, Olt, Wilkins et Boon).

L'*addition du phosphore seul* provoque la guérison du rat (Karelitz et Shohl ; Pappenheimer, Mc Cann et Zucker ; Zucker, Johnson et Barnett).

Mais la présence du phosphore en grande quantité dans la ration ne réussit pas à protéger tout à fait les rats du rachitisme (Hess et Weinstock).

b. **L'irradiation ultra-violette.** — Dans une étude générale sur les *fixateurs du calcium* chez les rats rachitiques, Mouriquand, Leulier, Bernheim et Mlle Schœn (2) placent les rayons ultra-violets au *premier rang* : cinq minutes suffisent quotidiennement pour empêcher la déperdition calcique. Les substances irradiées (cholestérine, lait) *agissent surtout sur le calcium* ; la guérison pouvant survenir alors que le taux des phosphates est encore faible (Koch et Cahan) (3) ; mais l'action sur le phosphore du sang et des muscles (Heutschel et Zœller) est incontestable.

c. **La vitamine antirachitique.** — Au contraire, la vitamine aurait une action plus nette sur le *phosphore du sang* [von Euler, Löngren et Rydborn (4) ; Koch et Cahan (3)].

Mais elle agit également sur le *calcium* : III gouttes par jour d'huile de foie de morue suffisent pour maintenir l'équilibre minéral (Mouriquand, Leulier).

d. **Les glandes à sécrétion interne.** — *Les parathyroïdes.* — Nous ne nous étendrons pas sur les relations entre la tétanie et le rachitisme, n'envisageant ici que la perturbation du métabolisme minéral. L'extrait parathyroïdien n'a pas d'action sur le métabolisme du calcium (Mouriquand, Leulier).

De plus en plus on tend à accorder un rôle à la *glande thyroïde*, histologiquement modifiée chez le chien rachitique (Skaar). Il existerait un « rachitisme thyroïdien » (Kunde et Williams) (5) chez le lapin éthyroïdé, avec modification de l'équilibre phosphoré (Kunde et Carlson), mais ne réagissant strictement qu'à l'extrait thyroïdien.

Les *surrénales*, au moyen de l'*adrénaline*, seraient actives. Mais l'action favorable de l'adrénaline sur la fixation calcique du rat rachitique, admise par Binet et Vagliano, est rejetée par Mouriquand, qui lui attribue au contraire un rôle *antifixateur*.

C. Équilibre minéral ; irradiation et vitamine antirachitique chez les sujets normaux. — En général, la majorité des auteurs ne trouvent qu'une différence de degré entre la réaction du métabolisme minéral des sujets normaux et des rachitiques vis-à-vis des irradiations et de la vitamine. Nous nous bornerons à cette conclusion générale, sans pouvoir entrer — faute de place — dans les détails de ces expériences qui s'écartent un peu du rachitisme. On se reportera aux études de Hart, Tourtelotte et Heyl (6) chez l'homme adulte ; de Hart, Steenbock et Humphrey, chez la vache ; de Hart, Steenbock et Elvehjem (7) sur la chèvre en lactation ; de Hess et Shermann (8) chez le chien normal ; de Krœtz ; de Gates et Grant (9).

D. **Pathogénie de la carence minérale.** — La question à résoudre est la suivante : **Pourquoi n'y a-t-il plus fixation de corps minéraux sur le cartilage dia-épiphysaire ?**

a. Parce qu'il existe un état d'*acidose* (Blum, Delaville et Van Caulaert) (10) qui trouble les deux étapes de la calcification : 1° fixation du calcium du sang par les albumines du tissu ostéoïde ; 2° précipitation du carbonate et du *phosphate de chaux* (l'acidose engendre l'hypophosphatémie). Or l'*acidose* a été retrouvée dans le rachitisme de l'enfant (Leenhardt et Chaptal) (11).

b. **Parce qu'il existe un trouble des actions fermentatives locales osseuses** ; la diastase osseuse ne fixe plus les phosphates. Cette théorie, admise par von Euler, Löngren et Rydborn, est rejetée par Robison et Soames (12), Demuth.

c. **Parce qu'il existe un appauvrissement général des phosphates** (Robison et Soames) (12) et non un trouble de fixation. Cette déperdition proviendrait, selon la *théorie américaine* énoncée par Orr, Holt, Wilkins et Boone, de *troubles dans l'absorption intestinale des sels.* Il en existe :

1° DES PREUVES INDIRECTES : l'irradiation augmente le taux global des ions Ca et P et ne modifie pas leur répartition dans l'organisme (Lesné, Turpin, Zizine) (13) ;

2° DES PREUVES DIRECTES :

Déperdition du calcium par l'intestin (Webster et Hill) (14) ;

Modifications de la réaction des fèces qui deviennent *alcalines* (Zucker et Matzner, Jephcott et Bacharach ; Abrahamson et Muller ; Redman, Willimott et Wokes ; Yoder ; Grayzel et Miller) (15) et virent à nouveau vers l'acidité si on ajoute de l'huile de foie de morue (Grayzel et Miller).

(1) BOAS, *Bioch. Journ.*, 1926, t. XX, p. 53.

(2) MOURIQUAND, LEULIER, BERNHEIM et Mlle SCHŒN, *Presse médicale*, n° 14, 18 févr. 1928, p. 209.

(3) KOCH et CAHAN, *Am. J. Dis of Child.*, août 1927, p. 187.

(4) V. EULER, LONGREW et RYDBORN, *Zeitsch. f. Physiol. Chem.*, 1927, t. CLXX, p. 79.

(5) KUNDE et WILLIAMS, *Am. J. of Physiol.*, déc. 1927, t. LXXXIII, n° 1, p. 245.

(6) HART, TOURTELOTTE et HEYL, *J. Biol. Chem.*, janv. 1928, t. LXXVI, n° 1, p. 143.

(7) HART, STEENBOCK, ELVEHJEM, *J. of Biol. Chem.*, t. LXII, nov. 1924, p. 107.

(8) HESS et SHERMANN, *J. of Biol. Chem.*, t. LXXIII, mai 1927, n° 1, p. 145.

(9) GATES et GRANT, *J. of Exp. med.*, 1er janv. 1927, p. 125.

(10) BLUM, DELAVILLE et VAN CAULAERT, *Presse médicale*, 17 juin 1925, p. 801.

(11) LEENHARDT et CHAPTAL, *C. R. Soc. biol.*, 11 juin 1927.

(12) ROBISON et SOAMES, *Bioch. Journ.*, t. XIX, p. 153-161.

(13) LESNÉ, TURPIN, ZIZINE, *C. R. Soc. biol.*, t. XCI, p. 1378, 1924.

(14) WEBSTER et WILL, *Brit. med. Journ.*, 23 mai 1925, p. 956.

(15) GRAYZEL et MILLER, *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.* avril 1927, p. 668 ; *J. of Biol. Chem.*, févr. 1928, n° 2, t. LXXVI p. 423.

Le calcium doit être solubilisé par les sucs digestifs de l'intestin, et ce rôle n'est plus rempli dans le rachitisme (Roe et Kahn).

III. ***Etude du rachitisme expérimental.*** — *Les animaux d'expériences.* — Un nouveau régime rachitisant a été indiqué pour le *rat* par Mme Randoin et Lecoq. Dans certaines conditions (ingestion de céréales et d'orge) on observe (Holst) (1) une *ostéoporose* très voisine du rachitisme, guéric par les sels de chaux, alors que les phosphates sont sans effet. Les *poussins* (Pappenheimer et Dunn) (2) sont également sujets à cette affection guérie par l'huile de foie de morue (Dunn) et l'irradiation (Bethke, Kennard et Kik), donc très voisine du rachitisme, mais que certains auteurs (Hughes, Steenbock, Hart, Lipkovsky et Halpin) ont eu tort de confondre avec lui, car il s'agit d'un *défaut d'ostéogenèse* et non d'une absence de calcification (Pappenheimer et Dunn) : la fraction insaponifiable de l'huile de foie de morue est ici inactive.

Troubles biochimiques. — Les modifications du sang ont été très étudiées : viscosimétrie, réfractométrie (Ederer), mais surtout *anémie*.

Woenckenhaus (3) lui a consacré tout un travail ; il s'agit d'une anémie avec réaction plastique et réaction de la moelle osseuse (Maurer, Diez et Behrendt). Le lait irradié guérit du reste l'anémie des enfants tuberculeux ou rachitiques (Dawkins et Pattison), fait nié par Wieland.

L'hyperglycémie alimentaire et la glycolyse sont troublées chez le rat rachitique (Brock et Welcker, König et Lenart).

Étude histologique. — *Le « line test ».* — L'histologie a été bien étudiée par Schmorl, Pappenheimner, Shipley, Mc Callum, en France dans les thèses de De Gennes et Debray. Depuis Shipley, les lésions osseuses sont devenues un moyen courant de diagnostic par la technique du *line test*, que nous donnons ici, modifiée par Bills, Honeywell et Mc Nair (4).

On fait à l'autopsie du rat une hémisection longitudinale de l'extrémité proximale du tibia que l'on plonge dans l'azotate d'argent à 2 p. 100. On irradie alors violemment la pièce, sous un microscope binoculaire à faible grossissement. Sur les aires calcifiées, le phosphate de chaux est transformé en phosphate d'argent noir. Le critérium de la guérison est donc la présence d'une *ligne noire* (d'où le nom de *line test*) sur la zone de calcification provisoire, et la réapparition de trabécules osseuses dans la couche ostéoïde.

Les *lésions du rachitisme expérimental*, pour Moulonguet (5) et Sonia Dobkevitch, sont caractérisées par une stérilisation du processus précis de l'ostéogenèse (en face l'un de l'autre s'étalent le cartilage hyperplasié et feuilleté et l'os métaphysaire, séparés par un barrage de tissu nécrotique), tandis que le rachitisme humain est caractérisé par une *ostéogenèse en désordre*. Cet aspect peut être créé chez le rat par des modifications du régime.

Freudenthal (6) critique vivement les constatations histologiques qui servent de base au diagnostic du rachitisme et met en doute la valeur du *line test* ; il persiste même après guérison de l'ostéoporose. Le véritable contrôle de la guérison est le contrôle chimique par calcination.

Kawamura et Kasama (7) ont décrit un *rachitisme infectieux* chez des lapins jeunes nés de mères infectées avec le *Schistosomum japonicum*.

IV. ***Etude du rachitisme humain.*** — **Études cliniques.** — Le *cranio-tabes*, comme l'a montré Marfan (8), doit être rangé parmi les manifestations d'origine rachitique (point confirmé par Abels et Karplus).

Nous renvoyons aux discussions de la réunion annuelle de la Société de pédiatrie de 1925, quant aux rapports entre le rachitisme, la spasmophilie et l'hérédo-syphilis (Mouriquand et Bertoye) ; à notre précédente revue générale au sujet des rapports entre la tétanie et le rachitisme (dont un nouveau cas a été signalé par Minet et Houcke) (9). Le lien commun entre tous ces états est constitué par les stigmates biologiques (hypocalcémie) et l'épreuve thérapeutique (irradiations ultra-violettes).

Signalons la description par Parsons d'un état d'« infantilisme rénal et cardiaque » en relation avec le rachitisme, la thèse de Foubert sur le « rachitisme rénal » secondaire aux lésions congénitales du rein.

Wieland a décrit l'anémie des rachitiques ; König et Lenart, les hyperglycémies alimentaires anormales, observées chez ces malades ; Leenhardt et Chaptal, l'abaissement de la réserve alcaline et l'acidose ; Méry et Parturier (10), les lésions du rachitisme congénital.

Le traitement du rachitisme. — Un nombre énorme de publications y ont été consacrées : deux congrès, l'un américain (Washington, 1925) et l'autre français (Congrès de pédiatrie, en 1925), un article récent de Marfan paru dans ce journal même (11).

Traitement curatif. — *a.* Les **irradiations ultra-violettes** sont d'une efficacité presque spécifique dans le rachitisme et toutes ses manifestations, le cranio-tabes (Marfan, Dorlencourt, Turquety) (12).

La technique des irradiations a été précisée par Dorlencourt et Fraenkel (13) et dans l'article de

(1) HOLST, *Journ. of Hygiene*, Londres, oct. 1927, p. 437.

(2) PAPPENHEIMER et DUNN, *J. of Biol. Chem.*, t. LXVI, déc. 1925, n° 2, p. 717.

(3) WOENCKENHAUS, *Arch. f. Exp. Path. u. Pharm.*, Bd. CXXII, H. 1-2, avril 1927, p. 144.

(4) BILLS, HONEYWELL et MC NAIR, *loc. cit.*

(5) MOULONGUET, DOBKEVITCH, *C. R. Soc. biol.*, 25 juin 1927.

(6) FREUDENTHAL, *C. R. Soc. biologie*, t. XCVII, p. 1255 1259, 1927.

(7) KAWAMURA et KASAMA, *J. of Exp. Med.*, t. XLII, n° 6, 1er déc. 1926.

(8) MARFAN, *Le Nourrisson*, mars 1927.

(9) MINET et HOUCKE, *Soc. méd.-chir. des hôp. de Lille*, 21 mars 1927.

(10) MÉRY et PARTURIER, *Soc. pédiatrie*, 15 févr. 1927.

(11) MARFAN, *Paris médical*, 5 novembre 1927.

(12) MARFAN, DORLENCOURT, TURQUETY, *Soc. pédiatrie*, 17 juin 1924, p. 270.

(13) DORLENCOURT et FRAENKEL, *Soc. pédiatrie*, 18 mai 1925.

Marfan : il faut se borner à des irradiations courtes (trois minutes sur chacune des deux faces antérieures et postérieures du corps), répétées (quinze séances), entrecoupées de périodes de repos, et *ne pas atteindre la dose d'érythème*.

L'état général s'améliore en quatre à cinq séances, l'anémie vers la douzième, les troubles osseux entre la douzième et la quinzième. La guérison doit être suivie par des *radiographies* en série ; la calcémie (Marfan) est un test inconstant chez l'enfant. *Les rechutes ne sont pas rares* (2 p. 100 : Dorlencourt et Fraenkel).

b. **Le lait irradié** a une influence favorable ; le rôle de l'*huile de foie de morue* a été exagéré, d'après Marfan ; il n'y a pas d'avantage à employer la fraction insaponifiable (quatre gouttes équivalent à une cuillerée à café d'huile ; Dorlencourt, Mlle Spanien, Debray).

c. Il faut associer au traitement la chaux et l'adrénaline (Marfan).

En *Amérique*, le traitement du rachitisme en est à peu près au même point. De l'infinité de variétés d'irradiations, d'huiles, de laits qui ont été essayés, persistent les irradiations ultra-violettes et l'huile de foie de morue. Grâce à ces moyens thérapeutiques, on arrive à se rendre maître du rachitisme grave de la deuxième année (Bloomberg) (1), du rachitisme des prématurés (Gerstenberger et Nourse) (2).

L'huile de foie de morue est très en faveur en Amérique, on la donne souvent en injections sous-cutanées (Garland) avec Wilkins et Kramer). Le lait acidifié par HCl donne de bons résultats en modifiant l'absorption intestinale (Flood).

En *Allemagne*, la lutte antirachitique est très étudiée, étant donné le rôle attribué au rachitisme dans la mortalité de l'enfance (Pfaundler).

Degkwitz (3) est très favorable au *lait irradié* ; Schmitt aux irradiations directes ; Langstein et Vollmer, György aux frictions faites avec des pommades contenant des extraits d'hormone. Mais un nouveau médicament a acquis droit de cité et est expérimenté sur une large échelle : *l'ergostérol irradié*. Klinke, Prinke ont eu de très bons résultats. L'esgostérol agirait même sur d'autres états que les états rachitiques : l'ostéomalacie (György, Strote), la tétanie (Strote contredit par Strecchia et Popoviciu), enfin, l'anémie pernicieuse (Rosenow).

Traitement préventif. — Il a été très systématiquement entrepris aux Etats-Unis.

1° En *modifiant le régime de la mère* pendant les trois derniers mois de la grossesse (Greenebaum, Selkirk, Otis, Mitchell) (4), mais les résultats sont inconstants (Hess et Weinstock) ; en ajoutant de l'huile de foie de morue (Weech) (5).

2° En réalité, *la véritable prévention doit s'exercer sur l'enfant* (Weech), avec l'huile de foie de morue et les irradiations ultra-violettes. Les statistiques générales de Wilson (6) et Eliott (7), publiées d'après ces données, n'ont pas été remarquables et le pourcentage des rachitiques n'a pas sensiblement varié malgré les moyens préventifs.

L'étiologie du rachitisme a été synthétisée dans un article important de Marfan (8), qui considère avec raison le problème sous un angle beaucoup plus clinique que les considérations pathogéniques américaines et allemandes.

Les causes *efficientes* du rachitisme sont constituées par toutes les infections et intoxications chroniques qui agissent sur l'enfant pendant la phase d'ossification active de la première année. La *syphilis* est une des causes fréquentes ; elle détermine un rachitisme précoce, prédominant sur les os du crâne, avec anémie et grosse rate. La tuberculose produit au contraire un « petit rachitisme » du type scrofuleux.

Les intoxications chroniques résultant d'une alimentation défectueuse, — c'est ici où la *carence alimentaire* peut intervenir — agissent au même titre.

La *lumière* n'agit qu'à titre de cause prédisposante. Le rachitisme peut se comprendre comme un *ostéolymphatisme* avec atteinte du tissu lymphoïde et des os. Le défaut de fixation de la chaux est la conséquence et non la cause du trouble morbide. Dans les os se produit d'abord une *réaction de défense banale de la moelle osseuse*, qui se transmet à la zone cartilagineuse, devenue à son tour irrégulièrement hyperplasique. Puis la moelle osseuse, épuisée, finit par produire des ostéoblastes incapables de fixer le calcium, constituant le « tissu ostéoïde ».

III. — ÉTUDE SYNTHÉTIQUE DES AVITAMINOSES ET DES CARENCES. CONCLUSIONS GÉNÉRALES

Au terme de cette étude analytique des vitamines et des carences, nous dégagerons les grandes propriétés générales communes à celles-ci dont l'exposé a dû être inévitablement fragmenté dans les pages précédentes. Signalons tout d'abord le livre de Randoin et Simonnet (9) récemment paru et les articles de classification générale de Funk (10) et Lorenzini (11).

Étude des vitamines.

I. **Classification des vitamines.** — On connaît à l'heure actuelle *trois vitamines liposolubles* :

1° Un *facteur A* antixérophtalmique et activant la croissance ;

2° Un *facteur D* antirachitique existant dans les mêmes corps gras, côte à côte avec la précédente ;

3° Un *facteur E de reproduction* existant dans la margarine et dans certaines huiles végétales.

(1) BLOOMBERG, *Am. J. of Dis. of Child.*, oct. 1927, t. XXXIV, p. 624.

(2) GERSTENBERGER et NOURSE, *Journ. of Am. med. Ass.*, 20 oct. 1926, t. LXXXVII, n° 14, p. 1108.

(3) DEGKWITZ, *Deuts. med. Woch.*, n° 47, 18 nov. 1927.

(4) GREENEBAUM, SELKIRK, OTIS, MITCHELL, *Journ. of Am. med. Ass.*, 11 déc. 1926, t. LXXXVII, p. 1973.

(5) WEECH, *Bull. of John Hopk. Hosp.*, t. XL, n° 4, avril 1927.

(6) WILSON, *Am. J. Dis. Child.*, mai 1926.

(7) ELIOTT, *Journ. of Am. med. Assoc.*, t. LXXXV, n° 9, 29 août 1925.

(8) MARFAN, *Journal médical français*, nov. 1927.

(9) RANDOIN et SIMONNET, La question des vitamines (Presses Universitaires, 1928).

(10) FUNK, *Paris médical*, 23 avril 1927, p. 389.

(11) LORENZINI, *Presse médicale*, 5 févr. 1927, p. 166.

Ces facteurs sont appelés « vitastérols » par Funk (1) (ils sont dépourvus d'azote). Les vitamines proprement dites sont des éléments azotés, constitués par :

1° La *vitamine B* qui *comprend deux facteurs*, l'un antinévritique hydrosoluble, BP (Goldberger) ; l'autre, qui est une vitamine d'utilisation nutritive pour Mme Randoin, un nouveau facteur de croissance du rat pour Seidell ;

2° La *vitamine C*, antiscorbutique, *qui*, *elle-même. comprendrait deux facteurs : a)* l'un antiscorbutique classique; *b)* l'autre qui serait une vitamine d'utilisation ferrique intervenant dans la formation de l'hémoglobine ;

3° La *vitamine* dite *D* par Funk, « bios » par Wildjeri, vitamine de croissance *cellulaire*, présente dans la levure de bière ;

4° La vitamine *antipellagreuse PP* de Goldberger ;

5° L'identité du facteur Z n'est pas démontrée.

A côté des vitamines, il existe des *toxamines* ou des *antivitamines* : propriétés curieuses retrouvées par Mellanby (2) dans les céréales qui détruisent la vitamine antirachitique; par Evans et Burr dans les graisses qui détruisent la vitamine E ; par Friedberger (3) dans *le blanc d'œuf cuit.* On voit combien la question des vitamines s'est compliquée.

Les vitamines sont des *facteurs complexes* et non des facteurs simples. L'expérimentation de la même vitamine chez des espèces animales différentes a fait apparaître la *multiplicité des facteurs dans les mêmes aliments*, et a modifié la conception des syndromes d'avitaminose, que l'on conçoit de plus en plus actuellement sous l'aspect des *carences multiples* et non plus comme des déficiences uniques, rigoureusement spécifiques de tel ou tel facteur. C'est ce qui se dégage de la synthèse rapide qui va suivre.

II. ***Les grandes sources de vitamines.*** — **Le lait** (Lesné, Vagliano) contient très peu de vitamine B (Macy, Outhouse, Graham et Long ; Kennedy, Palmer, Schlutz; Johnson, Dutcher), un peu de vitamine A (dans la crème du lait), mais est riche en vitamine C et en vitamine B.

Le lait sec est très peu antirachitique.

Les huiles et les graisses animales contiennent les vitamines liposolubles.

L'huile de foie de morue contient à la fois A et D, différenciables seulement par les épreuves biologiques; la vitamine D existe dans la fraction insaponifiable, peut-être aussi le facteur A.

Le beurre et la margarine contiennent à la fois A, D, E.

Les **huiles végétales** contiennent le facteur E liposoluble, surtout l'huile de germe de blé.

La **levure de bière** contient le facteur B, le facteur d'utilisation nutritive, la vitamine antipellagreuse, la vitamine de croissance cellulaire de Funk, peut-être le facteur de croissance du rat de Seidell.

Les **pl ntes vertes** contiennent surtout A, très peu de B, et C en quantité moyenne.

III. ***Propriétés physico-chimiques des vitamines.*** — **Lumière et vitamines.** — La **lumière naturelle** influe considérablement sur la teneur en vitamines des *plantes* et des *graines* (Heller) (4). Toutes les vitamines sont synthétisées dans la nature. La lumière active surtout la formation de A et de D, très peu la vitamine B, pas du tout la vitamine C, qui se forme très facilement spontanément à l'obscurité.

L'insolation des animaux influe sur la teneur du lait en vitamine D surtout et C.

La lumière artificelle ultra-violette réactive la vitamine D, fait fondamental, peut-être les vitamines A et B, mais *elle détruit la vitamine C.*

Les **réactions colorees** que l'on a cherchées pour chaque vitamine sont connexes ou attribuables aux *péroxydases*, fait général dans lequel certains (Yoder) veulent voir la cause directe de l'action des vitamines.

Étude des avitaminoses.

I. Le terrain et l'expérimentation biologique. — Le besoin des vitamines est inégal dans la série animale et les divergences souvent excessives obtenues par les expérimentations en fait de vitamines, tiennent à la mutiplicité des animaux d'expérience employés.

Le *rat* est sensible en général à toutes les vitamines liposolubles A, D (antirachitique), E (reproduction), à la vitamine de croissance associée au facteur B.

Le *pigeon* est le réactif de la carence en facteur B polynévritique et à son associé, le facteur d'utilisation nutritive.

Le *cobaye* est l'animal spécifique du scorbut, auquel le *jeune chien* est également très sensible (Lavialle).

Deux faits se dégagent de l'expérimentation générale :

a. *La possibilité de créer des syndromes de carence chroniques B et C ;*

b. *L'action des susceptibilités individuelles et raciales* (le terrain) *sur la résistance à l'avitaminose.*

II. La composition de la ration. — Il faut que chaque vitamine soit donnée à une concentration donnée, *optima* d'activité (Lorenzini) (5).

Un *équilibre* est nécessaire d'une part entre les vitamines elles-mêmes, d'autre part entre les vitamines et les autres constituants de la ration.

III. Les troubles du métabolisme. — Cette étude grosse de conséquences ne fait qu'être amorcée.

On sait que le facteur associé à la vitamine B règle le métabolisme des glucides ; le facteur A inter-

(1) FUNK, *Bull. Soc. Ch. Biol.*, oct.-nov. 1925, p. 1017.

(2) MELLANBY, *Med. Reseach Council Series*, n° 93, 1925.

(3) FRIEDBERGER, *Deutsch. med. Woch.*, 15 oct. 1926, p. 1760.

(4) HELLER, Light effect on vitamines synthesis (*J. of Biol. Chem.*, t. LXXVI, févr. 1928, n° 2).

(5) LORENZINI, *Bull. Soc. thérapeutique*, 14 avril 1926.

vient peut-être dans le métabolisme de l'acide urique, la vitamine C dans celui du fer et de l'hémoglobine, le facteur D dans l'équilibre phosphoré et calcique. Il existe, dans l'avitaminose avec carence de sels minéraux, une carbonurie désoxydative signalée par Kaufmann-Cosla (1).

IV. **Les syndromes d'avitaminoses.** — *a.* **Troubles oculaires.** — La xérophtalmie est due à l'avitaminose A ; certaines cataractes expérimentales à l'avitaminose Z (von Szily) peut-être hypothétique. Le sulfate ferreux ajouté à un régime carencé en vitamine E provoque une ophtalmie qui guérit par addition de la vitamine (Simmonds, Becker, Mc Collum).

b. **Troubles paralytiques.** — Le type en est la polynévrite béribérique du pigeon par carence hydrosoluble (mais peut-être le béribéri humain n'est-il pas absolument d'origine alimentaire). Mais l'*avitaminose E* peut déterminer des *polynévrites* (chez les rejetons de rat carencés : Evans et Burr).

c. **Les troubles anémiques.** — L'anémie est un signe important de l'avitaminose C et du rachitisme expérimental.

L'*anémie pernicieuse humaine* (Kœssler, Maurer et Laughlin) (2) serait due à des carences multiples : A (anémie), B (lésions nerveuses), C (signes hémorragiques). Le régime du foie cru agirait en apportant de très riches sources de vitamines.

d. **Troubles hémorragiques.** — Ils sont dus à l'avitaminose C. Mais, en réalité, le scorbut humain est dû à des carences multiples, car des aliments qui ne sont pas strictement antiscorbutiques l'influencent.

e. **Les troubles trophiques.** — La *desquamation* des plumes a été notée chez le pigeon au riz décortiqué (Weill, Mouriquand) (3), chez les chats nourris de viande stérilisée (Mouriquand, Michel), chez le cobaye nourri de maïs (Luschke, Volpino).

Smith et Bogin (4) ont décrit une *gangrène* sèche, mutilante et ascendante de la queue, déterminée par un régime spécial de carence.

f. **Les troubles de la reproduction et de la lactation.** — Ils sont sous la dépendance de la *vitamine E*. Mais les carences minérales interviennent aussi, et notamment la *carence calcique*, bien étudiée par Macomber, Buckmer, Martin, Peter, Reynolds, qui favorise la stérilité ; le taux exagéré des *protéines* (Reader et Drummond, Mc Leod). L'avitaminose A déterminerait aussi des troubles génitaux (métrorragies, avortement) (Poulsson). Le *zinc* est sans effet (Thompson, Marsh et Drinker).

g. **Les troubles osseux** sont essentiellement sous la dépendance : 1° du *facteur C* (scorbut) ; 2° du *facteur D* (troubles rachitiques), mais l'équilibre minéral intervient d'une façon manifeste.

L'étude de régimes minéraux spéciaux a été fait par Mellanby.

Un bel article de Harris (5) décrit la formation normale de l'os en trois zones ; la première exigerait l'intervention d'une vitamine hydrosoluble, l'« archusia », voisine de B et C ; la deuxième, un ferment spécial découvert par Robinson dans les extraits aqueux d'os embryonnaire ; la troisième (zone de différenciation) traduirait l'action d'une vitamine liposoluble d'origine sanguine, l'« ergusia », analogue à la vitamine A. Le facteur de Robinson serait la véritable vitamine D antirachitique.

Indépendamment du rachitisme, l'*ostéoporose* dépend également d'une avitaminose A (Freudenthal) ou D (expérimentalement réalisée chez le poussin) ; rappelons enfin les bons résultats cliniques obtenus par l'ergostérol irradié dans l'*ostéomalacie*, Les *troubles dentaires* de l'enfance (Price) (6) seraient également dans certains cas dus à l'avitaminose D et améliorés par l'huile de foie de morue.

h. **Les troubles de la croissance** sont extrêmement complexes, et il faudrait un article entier pour exposer leurs rapports avec les carences. On se reportera au « Mouvement médical » de Clément (7). Dans la croissance intervient : 1° la *vitamine A* chez le rat ; 2° peut-être la *vitamine D*, qu'on n'a pu séparer entièrement de A quant à cette action physiologique ; 3° la *lumière* (Narat) ; 4° la vitamine de croissance associée à l'hydrosoluble B ; 5° les protéines de la ration (Hitchcock) ; 6° probablement (Palmer et Kennedy) (8) d'autres vitamines encore que celles qui sont actuellement connues Nous ne pouvons que renvoyer aux travaux importants expérimentaux suivants que nous ne pouvons détailler, faute de place : Palmer et Kennedy ; Winters, Smith et Mendel ; surtout la très récente étude de Palmer et Kennedy ; Mendel et Cannon (9) ; Thompson, Marsh et Drinker (10) ; Hartwell (11) ; qui précisent les rapports de la croissance et du régime ; de Leigh-Clare (12) (irradiations et croissance).

i. **Vitamines et infections.** — Le rapport des avitaminoses et de la *tuberculose* a été étudié par Uyei (13) (les substances riches en vitamine B favorisent la croissance du bacille de Koch) ; par Seewall ; par Lawrynowicz et Bohdanowicz (14) chez

(1) KAUFFMANN-COSLA, *C. R. Soc. biol.*, t. XCIV, n° 4, p. 286.

(2) KŒSSLER, MAURER et LAUGHLIN, *J. of Am. med. Ass.*, t. LXXXVII, n° 7, 14 août 1926.

(3) MOURIQUAND, *C. R. Soc. biol.*, 1926, p. 477.

(4) SMITH et BOGIN, *Am. J. of Pathology*, janv. 1927, p. 67 ; et *J. of Am. med. Ass.*, 2 avril 1927, t. LXXXVIII, n° 14, p. 1109.

(5) HARRIS, *Archives of internal medicin*, t. XXXVIII, n° 6, 15 déc. 1926.

(6) PRICE, *Am. J. of Dis. of Child.*, t. XXXIII, janv. 1927, p. 78.

(7) CLÉMENT, *Presse médicale*, n° 55, 9 juill. 1927, p. 869.

(8) PALMER et KENNEDY, *J. of Biol. Chem.*, t. LXXIV, n° 3, sept. 1927, p. 591.

(9) MENDEL et CANNON, *J. of Biol. Chem.*, t. LXXV, déc. 1927, p. 779.

(10) THOMPSON, MARSH et DRINKER, *Am. J. of Physiol.*, 1er mars 1927, t. LXXX, p. 1-65.

(11) HARTWELL, *Bioch. J.*, 1926, t. XX, p. 1273.

(12) LEIGH-CLARE, *Bioch. J.*, 1926, t. XXI, p. 208.

(13) UYEI, *J. of inf. Dis.*, mars 1927, t. XL, p. 425.

(14) LAWRYNOWICZ et BOHDANOWICZ, *C. R. Soc. biol.*, p. 1085, 1926.

la souris (les carences multiples produisent la même diminution de résistance vis-à-vis du bacille, que la simple restriction alimentaire quantitative); par Mouriquand, Michel et Bertoye. Il ne semble donc pas y avoir d'action spéciale ou spécifique des vitamines, mais la carence de celles-ci crée un *terrain* favorable (Mouriquand).

L'action directe des vitamines sur des cultures microbiennes diverses a été étudiée avec une grande variabilité dans les résultats par Lawrynowicz.

j. **Vitamine et cancer.** — Une série d'articles y ont été consacrés par Burrows, Jornstadt et Ernst (1). Un régime riche en vitamine A et en vitamine B protégerait contre le cancer. Celui-ci nécessite pour son développement de véritables vitamines cellulaires; l'« archusia » analogue à l'hydrosoluble B; l'« ergusia » analogue au facteur liposoluble A.

Signalons enfin les rapports possibles des vitamines avec les substances diverses trouvées dans l'« insuline » par Funk (2), avec « l'automatine » (hormone cardiaque) (Zwaardemaecker) (3).

(1) BURROWS, JORNSTADT, ERNST, *Journ. of Am. med. Ass.*, t. LXXXVII, n° 2, 10 juill. 1926. — BURROWS, JORNSTADT, *J. of Am. med. Ass.*, t. LXXXVIII, n° 19, p. 1460, 7 mai 1927.

(2) FUNK, *Paris médical*, 23 avril 1927, p. 389.

(3) ZWAARDEMAECKER, *C. R. Soc. biol.*, 1928, n° 3, p. 183.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU TERRAIN EN PATHOLOGIE

RECHERCHES BIOCHIMIQUES SUR LE TERRAIN INANITIÉ

PAR

G. MOURIQUAND, A. LEULIER, A. SIMÉON et A. FINCK

Il peut apparaître superflu, *a priori*, d'étudier l'inanition qui a déjà suscité un nombre considérable de travaux de la part de chimistes et physiologistes réputés. Il est facile de se rendre compte de la foule des travaux inspirés par cette question, en consultant les ouvrages classiques ou les périodiques les plus divers, et il peut sembler légitime d'admettre que la question est épuisée, et pour ainsi dire classiquement fixée. Si nous avons repris cette étude, à l'aide de techniques récentes, c'est d'abord dans un but de comparaison. Depuis un certain nombre d'années, en effet, nous étudions la biochimie de l'avitaminose C, et nous avons été amenés, à plusieurs reprises, à comparer les déséquilibres provoqués par cette carence et ceux qu'entraîne l'inanition totale. Ici même, l'année dernière, nous avons donné une étude sur le terrain carencé, et avons particulièrement souligné les difficultés d'un problème aussi complexe. C'est dans l'espoir de trouver des directives nouvelles, que nous avons entrepris l'étude systématique de l'inanition, où le problème est pour ainsi dire simplifié au point de permettre une étude, aussi dépouillée d'inconnu que possible, de l'influence néfaste ou bienfaisante d'une substance donnée.

D'autre part, certains troubles nutritifs de l'enfance semblent devoir être attribués à une sorte d'inanition plus ou moins complète, et nous avons pensé que l'étude expérimentale de l'inanition chez un animal aux métabolismes rapides pourrait nous donner des indications utiles, non seulement pour élucider certaines observations cliniques, mais encore pour poser des règles de thérapeutique raisonnée.

Nous étudierons ici plus spécialement le métabolisme des glucides, le métabolisme azoté, et les destinées de la réserve alcaline.

A. — Métabolisme des glucides. Glycogène statique et glycogène dynamique.

On sait que le jeûne total entraîne une diminution considérable des réserves glycogéniques du foie, et qu'en même temps la glycémie reste constante. La conséquence de cette disparition presque totale du glycogène hépatique entraîne de multiples désordres, et se traduit en particulier par l'apparition dans les urines, de corps cétoniques, acétone, acide acétylacétique, acide β-oxybutyrique. Voici, à ce sujet, quelques citations d'auteurs classiques :

Lambling écrit dans son *Précis de biochimie* (p. 439), à propos du jeûne hydrocarboné : « C'est donc bien la suppression des hydrates de carbone qui produit l'acétonurie du jeûne. Mais quel est le mécanisme de ce phénomène et pourquoi, en sens inverse, l'arrivée de quantité suffisante d'hydrates de carbone ou d'autres corps encore (alcool) fait-elle reculer l'acétonurie? Ces deux questions demeurent sans réponse. » Il ajoute plus loin : « Le facteur essentiel paraît être plutôt la pauvreté du foie en glycogène », et cela avec d'autant plus de vraisemblance, « que parmi les lieux de production des corps cétoniques figure certainement le foie » (p. 440).

Ceci rejoint l'opinion de MM. Labbé et F. Nepveu, qui écrivent : « Ce n'est pas le glucose mis en présence des corps cétoniques qui favorise leur combustion, ce sont sans doute des produits dérivés du glucose qui se combinent passagère-

ment à la molécule des corps cétoniques, pour donner un complexe plus facilement comburé dans l'organisme. Comme nous l'avons déjà dit, le glycogène hépatique et peut-être aussi le glycogène musculaire paraît jouer dans ce métabolisme un rôle que le glycose n'est pas capable de tenir. » (*Acidose et alcalose*, p. 250).

D'ailleurs, le rôle du glycogène apparaît multiple, puisque H. Roger écrit, à propos de l'action protectrice du foie contre les poisons et les bactéries : « Mais cette action, qu'il s'agisse de poisons ou de microbes, ne s'exerce que si le foie contient du glycogène. Il y a une relation intime entre les deux fonctions » (in *Digestion et nutrition*, 1910, p. 290).

Les résultats de nos recherches sont en accord avec ces diverses opinions, et nous avons constaté que l'appauvrissement du foie en glycogène coïncidait avec une exagération de la cétogénèse, mais nous avons pu serrer la question d'un peu plus près, et envisager différentes modalités d'action du glycogène, et formuler en accord avec les faits observés une série de conclusions nouvelles. Voici d'abord les méthodes analytiques que nous avons utilisées :

En ce qui concerne le glycogène hépatique et musculaire, nous avons eu recours à la technique de Bierry et Gruzewska (1), qui comporte essentiellement une hydrolyse alcaline, suivie d'une hydrolyse acide, puis un dosage des substances réductrices par la méthode de Bertrand. Cette méthode, d'après ces auteurs, permet de doser le glycogène à l'exception du glucose et du sucre protéidique. Nous avons en effet vérifié que, dans ces conditions, le glucose était complètement détruit alors que le glycogène n'était pas sensiblement altéré. Cependant, nous avons eu la surprise, en l'appliquant au foie entier du cobaye normal, de constater, dans 9 cas sur 14, une réduction nulle du réactif cupro-sodique. Comme les animaux étaient sacrifiés une ou deux heures après leur repas du matin, et comme ils étaient en pleine digestion, il nous a paru légitime de conclure que la méthode n'était pas suffisamment sensible, au moins dans ce cas particulier, et c'est pourquoi, si nous en avons gardé la technique d'hydrolyse, nous avons dosé les sucres par la micro-méthode de Fontès et Thivolle (2). C'est également cette méthode qui a été appliquée à l'évaluation de la glycémie. Les tableaux suivants groupent les chiffres enregistrés :

(1) *C. R. Acad. des sciences*, t. CLV, p. 1559, 1912.
(2) F. Derrien et Fontès, Chimie biologique médicale, 1926, p. 187. Baillière et fils, éditeurs.

A. — **Glycogène du cobaye normal.**

P. 100 de foie.	P. 100 de muscles.
0,78	»
1,95	»
2,79	»
1,94	»
0,30	»
9,24	»
0,39	»
5,10	0,66
0,63	0,76
8,43	0,55
3,40	1,40
12,86	1,52
0,65	0,66
0,26	0,074
0,14	0,54

B. — **Glycogène du cobaye inanitié.**

Durée de l'inanition.	P. 100 de foie.	P. 100 de muscles.
1 jour.	0,27	»
—	1,34	0,47
—	0,15	0,42
—	0,25	0,36
2 jours.	0,156	0,184
—	0,192	0,171
3 jours.	0,36	»
—	0,32	»
—	0,28	»
—	0,18	»
—	0,28	»
—	0,18	»
—	0,28	0,206
—	0,202	0,097
—	0,19	0,106
—	0,125	0,234
—	0,32	0,279
—	0,23	0,12
4 jours.	0,16	»
—	0,34	»
—	0,40	0,14
—	0,85	0,47
—	0,18	0,33
—	0,382	0,25
—	0,107	0,48

C. — **Glycémie du cobaye normal.**

Glucose par litre.

Chiffres Mouriquand et Leulier.	Chiffres Mme Randoin et Mlle Michaux.
0,98	1,01
0,93	1,21
0,95	1,50
0,93	1,14
0,90	1,40
0,99	1,25

D. — **Glycémie du cobaye inanitié.**

Durée de l'inanition.	Glucose pour 1 000.
—	—
1 jour.	1,38
2 jours.	1,10
—	1,26
—	1,22
3 jours.	0,85
—	1,15
—	1,175
—	0,85
—	0,90
—	1,25
4 jours.	1,20
—	1,10

A l'examen de ces chiffres, on ne peut manquer d'être frappé par les oscillations considérables que présentent les réserves du glycogène hépatique qui, à l'état normal, peut passer de 0gr,14 à 12gr,86 p. 100. Ce fait avait été signalé autrefois par Kutz (1) pour les pigeons, et vient d'être noté chez la souris par A. Slosse (2). Ceci prouve l'extrême mobilité des réserves hydrocarbonées du foie et aussi la difficulté d'obtenir une moyenne qui ne pourra être qu'une inexacte représentation de la réalité. D'autre part, comment étudier avec certitude l'influence de l'avitaminose C sur la fonction glycogénique du foie, alors qu'à l'état normal on rencontre de telles variations? Il semble au moins que ces recherches seront d'une interprétation difficile. Ces variations hépatiques font un contraste frappant avec la fixité des réserves musculaires. Celles-ci, en effet, sont pour ainsi dire constantes à l'état normal et pendant l'inanition, alors que, dans ce dernier cas, on voit les oscillations hépatiques s'annihiler pour aboutir à un niveau très bas mais persistant, ainsi que l'avait noté Pflüger. Tout se passe comme si le glycogène était un élément constant de la cellule hépatique, et ce fait est à rapprocher des observations faites par Terroine et ses collaborateurs en ce qui concerne les graisses qui atteignent un taux identique dans les tissus de l'animal inanitié alors qu'à l'état normal les variations sont considérables. Il nous semble opportun d'attirer l'attention sur la fixité du taux de la glycémie, fait déjà observé par Claude Bernard, Chauveau, R. Lépine. C'est là une chose surprenante si l'on considère d'une part la pauvreté glycogénique du foie et d'autre part la cétogénèse intense qui s'installe au cours de l'inanition. Dans le premier cas, le débit reste constant avec un réservoir presque épuisé, et dans le second, on se demande pourquoi le glucose sanguin paraît avoir perdu tout pouvoir cétolytique. Sans doute on admet que ce pouvoir est surtout dévolu au glycogène hépatique qui pour cela doit atteindre un certain taux (Lambling et MM. Labbé et Nepveu) (3). Nos chiffres sont en concordance avec cette théorie, mais nous pensons néanmoins que le glycogène qui persiste dans le tissu hépatique est une sorte de glycogène statique, qui n'intervient plus que dans les réactions intimes de la cellule, c'est une sorte de glycogène basal, que l'on retrouve même aux approches immédiates de la mort et qui ne semble plus intervenir dans le métabolisme général. A côté de ce glycogène qui paraît inerte, vient se déposer, par ingestion suffisante d'hydrates de carbone, un glycogène susceptible de se mobiliser rapidement et que nous proposons d'appeler glycogène dynamique. C'est à ce colloïde de dépôt, en excès des besoins cellulaires, que serait dévolu le pouvoir cétolytique, et c'est pourquoi l'ingestion de glucose au cours de l'inanition expérimentale fait baisser la cétogénèse au taux presque normal, comme nous l'ont montré des expériences que nous rapportons plus loin.

B. — **Métabolisme azoté.**

L'ammoniurie est-elle une réaction de défense contre l'acidose? — Il est classique d'admettre que l'inanition totale s'accompagne d'hyperammoniurie parce que l'organisme doit faire face à une production exagérée d'acides minéraux et organiques : acides phosphorique, sulfurique et acides cétoniques (4). A cette théorie, s'oppose une observation de M. Labbé et F. Nepveu (5) qui, chez un sujet soumis à un jeûne prolongé, n'ont observé aucun trouble du métabolisme azoté, contrairement à ce qui se passe chez le diabétique. En se plaçant à un autre point de vue, H. Roger (6) pense qu'il n'est pas impossible d'attribuer un rôle au glycogène hépatique dans l'uréogénèse et d'admettre que la transformation de l'ammoniaque en urée peut être favorisée par la présence de réserves d'hydrates de carbone dans la cellule hépatique.

Au cours de recherches sur l'inanition du cobaye, nous avons été amenés à déterminer systématiquement dans l'urine les taux de l'azote titrable au formol, de l'urée, de l'acidité apparente,

(1) Dictionnaire de physiologie de Ch. Richet, p. 319.
(2) *C. R. Soc. Biologie*, t. XCVII, p. 1810, 1927.

(3) Lambling, Précis de biochimie, 1925. — Labbé et Nepveu, Acidose et alcalose, 1928. Masson et Cie, éditeurs.
(4) E. Lambling, Précis de biochimie, 3e édition, 1925, p. 483.
(5) Acidose et alcalose, 1928, p. 244-245.
(6) *Presse médicale*, no 14, 18 février 1922, p. 145.

et de l'acide β-oxybutyrique (1). Nous avons également déterminé le rapport de l'azote titrable au formol à l'azote titré par l'hypobromite (coefficient de Maillard, modifié suivant Derrien) (2).

Voici les chiffres trouvés, tant chez le cobaye normal que chez le cobaye inanitié ne recevant que de l'eau pure ou des doses journalières de 6 à 8 grammes de glucose et 0gr,40 à 0gr,60 de bicarbonate de soude. Nous avons fractionné les doses de glucose et de bicarbonate de soude de façon à les répartir le plus régulièrement possible dans les vingt-quatre heures et, d'autre part, nous avons pris les précautions nécessaires afin d'entraver toute fermentation ammoniacale (large emploi de fluorure de sodium dans les récipients et sur le sol des cages spécialement aménagées).

I. — Cobaye normal.

Acétone par litre....	0,129	Moyenne de
Aide β-oxybutyrique.	0,150	6 jours
Rapport Derrien.....	5,08	pour 3 cobayes.

II. — Cobaye inanitié à l'eau simple (3).

Durée de l'inanition.	Réaction en cent. cubes de liqueur titrée (4)	Rapport Derrien.	Acide β-oxybutyrique.
—	—	—	— gr.
1 jour.	0,5 SO^4H^2 N/10	2,77	0,510
2 jours.	1,6 NaOH N/10	2,53	0,227
3 —	4,05 NaOH N/10	0,48	0,610
4 —	5,3 NaOH N/10	0,42	»

III. — Cobaye inanitié recevant du glucose.

Durée de l'inanition.	Réaction en cent. cubes de liqueur titrée.	Rapport Derrien.	Acide β-oxybutyrique.
—	—	—	— gr.
1 jour.	0,7 SO^4H^2 N/10	3,05	0,206
2 jours.	0,95 NaOH N/10	2,26	0,331
3 —	1,90 NaOH N/10	0,37	0,165
4 —	2,40 NaOH N/10	0,56	»

IV. — Cobaye inanitié recevant du bicarbonate de soude.

Durée de l'inanition.	Réaction en cent. cubes de liqueur titrée.	Rapport Derrien.	Acide β-oxybutyrique.
—	—	—	— gr.
1 jour.	1,08 SO^4H^2 N/10	1,87	0,282
2 jours.	0,1 SO^4H^2 N/10	1,02	0,282
3 —	1,5 SO^4H^2 N/10	0,72	0,289
4 —	0,65 SO^4H^2 N/10	0,40	0,455

(1) Technique GUILLAUMIN (*Journal de pharmacie et de chimie*, t. XVIII, 7e série, p. 265 et suivantes, 1923).

(2) Chimie biologique médicale, 2e édition, 1926, p. 293.

(3) Tous les chiffres suivants sont les moyennes de trois séries d'expériences poursuivies sur des lots de trois cobayes.

(4) Nombre de centimètres cubes de liqueur titrée nécessaire pour neutraliser exactement 10 centimètres cubes d'urine.

Les chiffres ci-dessus nous permettent, semble-t-il, de tirer les conclusions suivantes :

Le cobaye inanitié à l'eau simple n'élimine pas plus d'ammoniaque que le cobaye normal, et le rapport de l'azote titrable au formol à l'azote titré à l'hypobromite va en décroissant, bien que l'urine prenne rapidement une réaction acide et que la production d'acides cétoniques s'exagère. Tout se passe de la même manière chez le cobaye recevant du glucose, quoique, dans ce cas, il se dépose du glycogène dans le foie, comme nous l'avons constaté. L'uréogénèse semble donc s'accomplir normalement avec un foie réduit au minimum de glycogène, comme avec un foie possédant un excédent de réserves.

La réduction du taux de l'ammoniaque excrétée ne saurait être attribuée à une lésion rénale provoquée par l'acidité de l'urine, puisque les cobayes recevant des doses considérables de bicarbonate de soude par rapport à leur poids donnent des résultats comparables à ceux obtenus pour les deux premières séries. En définitive, il apparaît logique d'admettre que le terrain inanitié a des réactions toutes différentes de celles du terrain diabétique où l'on peut voir s'installer, en même temps que l'acidose, une hyperammoniurie souvent considérable.

C. — La réserve alcaline dans l'inanition totale ou partielle (5).

Au cours de l'étude biochimique de l'avitaminose C, nous avons été amenés à étudier l'acidité ionique et la réserve alcaline du sang de cobaye aux différents stades du scorbut expérimental. Nous avons voulu nous rendre compte si les phénomènes observés (fixité du *p*H et baisse de la réserve) étaient susceptibles de trouver leur explication dans l'état provoqué par une inanition totale ou partielle. C'est pourquoi nous avons soumis différents lots de cobayes à l'inanition totale, l'eau étant la seule boisson, et à l'inanition partielle, les animaux ne recevant qu'un dixième de la ration normale en orge et foin avec addition de jus de citron.

Voici les chiffres trouvés pour la réserve alcaline chez le cobaye normal (6) : 28, 31,5, 36,5, 33,8, 29, 22,6, 23,5, 27,1, 25,2, 27,9, 26,4, 28,1.

(5) MOURIQUAND, LEULIER, SÉDAILLAN, *C. R. Soc. de biol.*, t. XCVII, p. 763, 1927.

(6) Nous rappelons que ces chiffres s'entendent pour le plasma préparé avec les précautions classiques, mais non saturé ultérieurement de CO^2. Il s'agit en somme du CO^2 fixé sous forme de bicarbonate et non du CO^2 dissous. Les chiffres sont faibles, mais gardent totales leur valeur de comparaison et leur signification expérimentale.

Ces chiffres ont été notés à l'appareil volumétrique de Van Slyke.

Dans l'inanition totale, nous avons trouvé, au troisième jour, 19 et 21,9 pour des pertes de poids de 50 et 60 grammes et 18,9, 14, 30 et 19 au cinquième jour, alors que le poids initial avait baissé de 60 à 90 grammes.

Dans une autre série d'expériences, pour des chutes plus considérables du poids primitif, s'échelonnant entre 130 et 200 grammes, nous avons noté au cinquième jour, chez six animaux, une réserve alcaline égale ou inférieure à 9. Il semble donc résulter de ce fait qu'il y a corrélation entre l'amaigrissement et l'effondrement de la réserve alcaline. Mais nous verrons plus loin qu'il n'en est rien. Si, au cours de l'inanition totale, on donne aux animaux du bicarbonate de soude (0^{gr},60 par jour), la réserve alcaline reste normale au troisième jour comme au cinquième ; nous avons relevé en effet les valeurs ci-après : 21,9, 18,9, 30,2, 34,2, 34,1, 33,1, 34, 34,1. La baisse de la réserve alcaline dans l'inanition totale semble vraisemblablement provoquée par la déficience de l'apport basique extrinsèque nécessaire pour neutraliser les acides libérés par la fonte des tissus. Ce sont des phénomènes tout différents que, dans le même ordre d'idées, provoque l'inanition partielle. En effet, pour des pertes de poids très fortes, variant de 100 à 200 grammes, la réserve alcaline se tient dans les limites physiologiques. Car nous avons noté au dixième jour les chiffres ci-après : 23,6, 21,75, 22,6 ; au vingt-deuxième jour : 35, 32 et 39, et au trente-deuxième jour : 26,3 et 16,6. Seul ce dernier chiffre fait exception.

La ration diminuée en quantité, mais additionnée de jus frais, apporte donc une somme de bases suffisante pour empêcher une perturbation notable de la réserve alcaline. Par voie de conséquence, c'est par un mécanisme tout différent que s'opère la chute de la réserve alcaline observée dans l'avitaminose C, et sans doute trouvera-t-on la clef du problème dans la chute parallèle de l'hémoglobine qui apporte les deux tiers des bases nécessaires au maintien de l'équilibre normal. Si, au lieu d'une ration qualitativement complète, on fournit aux animaux des hydrates de carbone sous forme de glucose, la réserve alcaline devient inférieure ou égale à 10. Dans ce cas, le glucose fait bien baisser l'acidurie, mais tout se passe comme dans l'inanition totale au point de vue de l'apport extrinsèque de substances basiques, d'où l'effondrement de la réserve alcaline.

***

En manière de conclusions générales, il nous semble intéressant de souligner plus spécialement l'heureuse influence des hydrates de carbone sur la cétogénèse qui apparaît ainsi sous la dépendance du glycogène dynamique. L'administration de glucose, génératrice de ce glycogène, fait apparaître une acidité urinaire plus faible que celle présentée par les urines des inanitiés totaux. Mais une baisse de l'acidurie n'entraîne pas fatalement un retour vers l'équilibre de la réserve alcaline, qui peut rester très basse si un apport de bases extrinsèques ne vient pas redonner des éléments fixateurs d'acide carbonique. Nous avons noté en effet des chiffres très faibles d'acide carbonique dans le sang des animaux recevant du glucose, chiffres en tout comparables à ceux des inanitiés à l'eau simple.

De plus, dans ces mêmes cas, pour évaluer l'intégrité d'une réserve alcaline, il faudra se garder d'une détermination pure et simple de l'ammoniurie, même complétée par l'établissement de rapports. Car, contrairement à l'opinion classique, l'hyperammoniurie peut faire défaut, comme l'ont fort bien observé M. Labbé et F. Nepveu.

L'étude de l'inanition expérimentale souligne particulièrement les différences entre l'acidose du jeûne et l'acidose diabétique, différences déjà vues par les mêmes auteurs. Le terrain inanitié total réagit suivant des modalités différentes de celles du terrain au simple jeûne hydrocarboné.

A côté des conclusions surtout théoriques, il y a place pour des conclusions essentiellement pratiques. Lorsque l'on se trouvera en face de troubles de la nutrition, comme l'athrepsie du nourrisson, entraînant comme conséquence une acidose plus ou moins prononcée, se traduisant par le déséquilibre de la réserve alcaline et une excrétion urinaire plus ou moins forte de corps cétoniques, il conviendra apparemment d'administrer des hydrates de carbone et des alcalins. Les premiers reconstitueront des réserves de glycogène dynamique dont le pouvoir cétolytique est évident, et les seconds rétabliront l'équilibre acide-base sanguin. Mais, dans ce cas, on peut se trouver en face d'une intolérance complète pour toute espèce d'aliment ; il conviendra donc de présenter les hydrates de carbone sous la forme la plus simple et autant que possible associés à l'alcalin qui, en l'espèce, pourra être le bicarbonate de soude.

C'est ainsi que nous avons utilisé, chez l'enfant,

une solution glucosée bicarbonatée dont chaque cuillerée à bouche contenait 3 grammes de glucose et $0^{gr},30$ de bicarbonate de soude. L'expérimentation clinique ne nous a pas permis de réunir un nombre suffisant d'observations, mais les premiers résultats sont encourageants.

DANGERS DE L'EMPLOI DE CERTAINS LEVAINS MINÉRAUX A BASE D'ALUN DANS L'ALIMENTATION HUMAINE

PAR

G. SCHAEFFER, G. FONTÈS, E. LE BRETON, Ch. OBERLING, L. THIVOLLE
(Faculté de médecine de Strasbourg).

Les études récentes sur les vitamines nous ont habitués à considérer comme dangereuse la suppression des aliments frais dans nos régimes. En fait, cette suppression n'est jamais totale, mais seulement partielle. Si l'on considère les habitudes alimentaires imposées à l'homme par la civilisation moderne, on peut dire qu'elles sont dangereuses pour d'autres raisons que pour les risques d'avitaminose qu'elles nous font courir.

Les nécessités économiques qui nous poussent de plus en plus à épargner le temps et la main-d'œuvre, nous ont conduits à industrialiser la préparation des aliments, à utiliser de plus en plus pour nos repas des produits ne nécessitant qu'un travail nul avant la cuisson : conserves de toutes natures, sauces, concentrés, extraits, sur le mode de fabrication ou de conservation desquels nous ne savons rien. Nous supposons *a priori* que tout aliment de ce type a été contrôlé avant sa mise en vente par le service des fraudes, et cette conviction nous suffit.

Mais le physiologiste, l'hygiéniste, le médecin peuvent-ils raisonnablement garder une telle attitude, qui est celle du grand public? Certainement non. La loi qui réprime la fraude a été faite de telle sorte que nous sommes assurés de ne trouver dans les aliments préparés, achetés journellement, ni bactéries susceptibles de provoquer de graves intoxications alimentaires, ni poisons pouvant donner des accidents aigus, ni antiseptiques à hautes doses. Ce n'est pas assez.

Le pathologiste sait que l'ingestion journellement répétée de petites doses d'une substance de faible nocivité peut, si elle se prolonge des mois ou des années, provoquer des troubles fonctionnels graves ou des lésions organiques. Sommes-nous exposés, par la consommation quotidienne des aliments dont nous parlions plus haut, à nous trouver sous le coup de ces intoxications lentes? Sans aucun doute. Beaucoup de lois concernant les fraudes alimentaires actuellement en vigueur ont été promulguées à une époque où la physiologie et l'hygiène de l'alimentation étaient loin d'avoir le développement qu'elles ont atteint aujourd'hui ; pour une trop grande part, on a laissé aux toxicologistes ou aux chimistes purs le soin de les établir. N'est-ce pas en partie aux biologistes et aux médecins que devrait être aujourd'hui laissé le soin de les reviser ?

Dans les lignes qui vont suivre, nous voudrions montrer, à propos d'un exemple précis, quels genres de dangers sociaux peut faire courir l'introduction dans notre alimentation journalière de produits dont l'emploi ne se justifie pas du point de vue physiologique et qui n'ont d'autre raison d'être que de faire gagner quotidiennement — et à quel prix ! — quelques minutes aux ménagères et aux cuisinières. Il s'agit du remplacement progressif de la levure des boulangers par des « levains artificiels » dont quelques-uns sont fort nocifs, pour la préparation des biscottes, biscuits et de toutes les pâtisseries en général.

***

C'est le grand chimiste Liebig qui semble avoir eu le premier l'idée d'employer des levains minéraux ou poudres à faire lever la pâte, pour remplacer la levure et supprimer la fermentation panaire. Ces poudres ont eu un succès considérable dans l'économie domestique en Allemagne, en Autriche, en Suisse, aux Etats-Unis, pays où l'on fait beaucoup de pâtisserie à la maison. Les *Back Pulver* allemandes, les *Baking Powders* américaines sont universellement connues pour réduire à peu de chose le travail de la pâte, et permettre de cuire immédiatement sans qu'il soit nécessaire d'abandonner un certain temps le mélange à 25 degrés.

Comment sont constitués ces poudres ou levains minéraux? L'acide carbonique qui doit faire lever la pâte et la rendre plus digestible est toujours apporté par le bicarbonate de soude ; le gaz est libéré par un sel acide : biphosphate, bitartrate, mélange de bitartrate et d'acide tartrique, etc. Dans un levain minéral bien établi, les proportions des divers sels sont toujours telles, qu'après action de l'eau et de la chaleur sur le mélange de farine et de levain la réaction qui s'accomplit ne laisse — l'acide carbonique une fois dégagé —

ni excès d'acidité minérale, ni alcalinité libre nuisibles à l'organisme.

Bien manufacturés, de tels mélanges sont employés depuis fort longtemps sans avoir donné lieu à aucune critique. L'acide tartrique et le bitartrate ne sont interdits pour cet usage par la législation d'aucun pays. Mais le prix de la crème de tartre (bitartrate de potasse) et des biphosphates étant élevé, l'industrie a cherché depuis longtemps à les remplacer par des produits moins chers, dans lesquels l'acidité est fournie par des sels acides aussi dangereux que des bisulfates ou des aluns de soude, de potasse, ou d'ammoniaque ! L'ingestion répétée de tels ingrédients ne soulève-t-elle pas de graves problèmes d'hygiène alimentaire?

L'emploi de levains minéraux constitués quant à leurs éléments essentiels par de l'alun et du bicarbonate de soude est autorisé aux Etats-Unis, où ces levains représentent à peu près les deux tiers de la consommation totale, et cette consommation de *baking powders* se chiffre annuellement par milliers de tonnes. En Europe, l'emploi des levains à base d'alun est interdit *en principe* en France, en Angleterre, Allemagne, Suède, Suisse, Belgique, etc. ; l'introduction d'alun dans un produit alimentaire quel qu'il soit est considérée comme frauduleuse. L'Allemagne ne pouvant être ravitaillée en crème de tartre, à cause du blocus, durant la guerre mondiale, ses hygiénistes n'ont pourtant jamais toléré la fabrication ou la vente de levains minéraux à base d'alun, au titre d'« Ersatz». Ainsi, d'un côté, la presque totalité des pays européens considère la présence d'alun ou de sels d'aluminium dans les aliments comme dangereuse et intolérable ; de l'autre, nous voyons qu'aux Etats-Unis, pays où la surveillance de l'hygiène publique est cependant aussi sévère qu'ailleurs, la fabrication et la vente des levains minéraux à base d'alun sont autorisées dans la plupart des Etats. Comment concilier des divergences d'opinion aussi irréductibles, à propos d'un problème d'hygiène alimentaire si important ?

Il semble que, pour permettre la consommation de tels produits, les législateurs se soient basés, aux Etats-Unis, sur les idées théoriques suivantes : si le levain est bien préparé, si c'est une *phosphate alum baking powder*, c'est-à-dire un mélange en proportions scientifiquement calculées de phosphate acide de chaux, d'alun et de bicarbonate de soude, il ne restera dans le pain, la réaction une fois faite, que du sulfate de soude, du phosphate acide de soude, du carbonate de chaux et du phosphate d'aluminium. Le phosphate d'aluminium étant insoluble, traversera le tube digestif comme un corps inerte. La question d'une éventuelle toxicité des sels d'aluminium ne se pose donc pas, si on admet ce raisonnement *a priori*, puisqu'à aucun moment un sel soluble d'aluminium n'exercera son action astringente sur les muqueuses du tube digestif.

Cette opinion des hygiénistes américains est-elle fondée? Au cours d'expériences publiées dès 1888 dans les *Chemical News*, Mallet mit en évidence certains défauts de fabrication dans les *baking powders* vendues à cette époque. Par ailleurs, il vit qu'une solution de pepsine de même acidité chlorhydrique que le suc gastrique donnait du chlorure d'aluminium au contact de l'alumine et déplaçait l'acide phosphorique du phosphate d'aluminium. Le chlorure d'aluminium se comporte, en milieu acide, comme un précipitant énergique des matières protéiques, et la pepsine se trouve entraînée dans le précipité, comme c'est toujours le cas lorsque l'on précipite des albumines dans un milieu contenant des ferments.

A ces faits, souvent confirmés ultérieurement, notamment par V.-C. Myers, nous pouvons ajouter nos observations personnelles (1) qui peuvent se résumer ainsi : le phosphate d'aluminium qui se trouve formé au cours de l'action du levain n'est pas déshydraté par la cuisson du pain après laquelle il contient encore 17 p. 100 d'eau environ. Dans cet état d'hydratation, il se dissout facilement dans les solutions d'acide chlorhydrique de même titre que le suc gastrique, en donnant du chlorure d'aluminium soluble. Nous avons constaté la formation de ce sel astringent, tant avec du suc gastrique de chien que d'homme, qu'il s'agisse d'expériences faites *in vitro* ou *in vivo*, La solubilisation du phosphate d'aluminium est d'autant plus grande qu'on a affaire à des sucs plus acides, et par suite à des sujets plus hyperchlorhydriques.

Nous avons pu constater d'autre part qu'à la hauteur de l'ampoule de Vater, la reprécipitation du chlorure d'aluminium à l'état d'alumine hydratée insoluble, sous l'influence de l'alcalinité du suc pancréatique, se fait incomplètement grâce à l'action empêchante de la bile.

L'ingestion de l'*alum phosphate baking powder* aboutit donc à la mise en contact avec la muqueuse gastrique, pylorique et duodénale, de

(1) Voy. G. SCHAEFFER, G. FONTÈS, E. LE BRETON, CH. OBERLING, L. THIVOLLE, Recherches physiologiques sur les levains minéraux. I. Levains à base d'alun (*Bulletin de la Société scientifique d'hygiène alimentaire*, nos 1 et 2, t. XVI, 1928, à l'impression).

solutions diluées de chlorure d'aluminium. Cette première constatation suffirait à elle seule pour justifier à nos yeux l'interdiction de l'emploi des levains à l'alun. Mais la présence de sels d'aluminium solubles dans le tube digestif, outre l'action directe qu'ils peuvent exercer, pose la question de leur résorption, car ces sels sont considérés comme toxiques pour les êtres vivants.

Orfila (1814), Mitscherlich (1840) ont vu l'effet des intoxications massives. Elles ne nous intéressent pas présentement. Siem, en 1886, mit en évidence les effets de l'intoxication lente, mais les travaux les plus intéressants pour nous sont sans conteste ceux de Dölcken (1897). Ce dernier auteur étudia l'empoisonnement par les sels d'aluminium dans ses manifestations chroniques, en injectant au lapin ou au chat des doses quotidiennes de 5 milligrammes par kilogramme de lactate ou de tartrate double d'aluminium et de sodium. Les examens anatomo-pathologiques pratiqués chez le chat montrèrent d'importantes lésions de la moelle [cordons postérieurs (moelle allongée) ; parties médianes de la zone radiculaire antérieure ; cordons de Goll]. Les racines motrices du trijumeau, du facial, de l'hypoglosse montrent une dégénérescence de plus de la moitié des fibres ; on voit enfin de nombreuses fibres dégénérées dans les paires IX, X et XI.

Mais toutes ces intoxications ont été réalisées à l'aide de sels solubles, et par injections sous-cutanées : elles ne sont dès lors pas probantes lorsqu'il s'agit de condamner l'emploi des levains minéraux. Avant de proscrire ces levains au nom de l'hygiène alimentaire, il faut examiner : 1° si le chlorure d'aluminium formé dans l'estomac a une action sur les ferments digestifs ; 2° si le contact fréquent de ce sel précipitant et astringent avec la muqueuse du tube digestif donne des lésions organiques ; 3° si la résorption journalière de chlorure d'aluminium en faibles quantités peut provoquer certains troubles physiologiques.

1° Dans nos recherches personnelles, publiées ailleurs, nous avons constaté un retard très net de l'évacuation gastrique chez les chiens ayant ingéré du pain levé au moyen d'*alum phosphate baking powder*, par rapport à des chiens ayant ingéré le même pain travaillé avec de la levure de distillerie. En faisant ingérer, d'autre part, à des chiens un pain contenant trois fois la dose normale de levain à l'alun (1), on provoquait chez eux des diarrhées fréquentes au début du régime ; elles devinrent plus rares avec l'accoutumance au cours des deux mois que dura la recherche, mais restèrent assez importantes néanmoins pour entraîner un mauvais état d'équilibre nutritif, se traduisant par d'importantes oscillations de poids des animaux.

Si, au lieu de levain à l'alun, on incorpore au pain la quantité correspondante de phosphate d'aluminium, on constate un effet purgatif beaucoup plus violent. C'est ainsi qu'avec une quantité de phosphate d'aluminium équivalente à celle provenant d'une dose et demie de levain, le pain donne aux animaux des diarrhées et des vomissements tels que le régime ne peut être continué plus de quinze jours. L'explication la plus simple que l'on puisse donner de cette constatation, c'est que dans le pain travaillé avec le levain il existe, à côté du phosphate d'aluminium une grande quantité de sels de chaux dont l'action modératrice sur la motricité intestinale se fait sentir.

2° Après ingestion prolongée de régimes complets et équilibrés, où les besoins énergétiques étaient couverts par des pains spéciaux, travaillés à l'*alum phosphate baking powder*, nous avons observé, tant chez le chien que chez la souris, *d'importantes lésions du tube digestif*. Nous ne nous étendrons pas sur le détail de ces recherches, nous en donnerons simplement les principaux résultats.

Des souris ont été nourries pendant quatre mois avec un pain contenant farine, caséine, sucre, graisse, lait et sels en proportions telles qu'il constituait un aliment complet. Les vitamines étaient surajoutées sous forme de beurre, levure de bière, et légumes verts.

Le groupe témoin n° 1, composé de vingt couples, recevait ce pain travaillé à la levure ; le groupe 2, le même additionné de phosphate d'aluminium (2) ; le groupe 3, un pain de composition identique mais levé avec une *baking powder* à l'alun (3).

Les souris des groupes 2 et 3 montrèrent toutes à l'examen microscopique de graves lésions du tube digestif, plus ou moins étendues selon les individus. Voici la description de quelques types de lésions observées. Ce que l'on rencontre le plus fréquemment, ce sont des nécroses parcellaires de l'épithélium superficiel de l'estomac et du sommet de certaines villosités intestinales. La nécrose peut être brutale et frapper, non seulement le revêtement épithélial, mais le tissu conjonctivo-vasculaire de l'axe papillaire. Ces lésions

(1) La dose habituelle de levain est de 16 grammes pour 430 grammes de farine. Le levain contenant 21 p. 100 d'alun calciné, cela correspond, après réaction, à 1^{gr},693 de phosphate d'aluminium ou à 0 gr. 374 d'Al.

(2) 2^{gr},07 d'aluminium pour 1 000 grammes secs de pain.

(3) 4^{gr},1 d'aluminium pour 1 000 grammes secs de pain.

ressemblent beaucoup aux érosions rencontrées en pathologie humaine. Chez certains animaux — souris n° 4 du groupe 2 par exemple — l'une des lésions est située sur le pylore, l'autre à quelques millimètres de distance sur le duodénum; ces lésions sont caractérisées par une perte de substance superficielle ; à la place de l'épithélium on trouve un magma fibrino-nécrotique englobant quelques polynucléaires. Ces nécroses peuvent être importantes ; situées dans la partie fundique de l'estomac, elles pénètrent souvent dans la profondeur, le pourtour des foyers nécrotiques étant infiltré de leucocytes. On ne rencontre *jamais* ces lésions chez les souris du groupe 1, nourries avec un pain identique levé avec de la levure. Elles sont spécifiques et dues à la formation de sels solubles d'aluminium dans le tube digestif. Pour les faire disparaître, il suffit d'introduire dans la ration un excès de mélange salin physiologique tel que celui d'Osborne et Mendel. L'acide chlorhydrique du suc gastrique réagit dans ce cas avec d'autres cathions métalliques que l'aluminium, la formation du chlorure de ce métal se trouve empêchée et les lésions ne se font pas. Soulignons qu'en pratique, lorsque l'homme ingère pain ou biscuits travaillés avec un levain à l'alun, une telle minéralisation du régime n'est jamais réalisée et que, par suite, son action protectrice ne saurait s'exercer.

Contrairement à ce qui se passe chez la souris, nous n'avons pas observé, chez 4 chiens nourris trois à quatre mois avec du pain contenant de l'*alum phosphate baking powder*, de lésions de l'estomac ou de l'intestin grêle. Par contre, on en observe de très nettes dans le gros intestin et plus particulièrement dans le côlon descendant et le sigmoïde. Même à l'œil nu, on voit la muqueuse congestionnée, œdématiée, recouverte d'un enduit de mucus. Les coupes histologiques montrent une congestion intense avec de petites hémorragies sous-épithéliales, localisées dans les régions superficielles; de place en place on observe de l'œdème sous-muqueux.

3° Les sels solubles d'aluminium formés dans le tube digestif sont-ils résorbés? On peut le démontrer par des méthodes de dosage appropriées en mettant en évidence l'aluminium dans les organes des animaux soumis à des régimes à base de pain travaillé avec un levain à l'alun (Gies ; Steel). Nous avons fait quelques déterminations de ce genre, qui ont toutes donné des résultats positifs.

Mais la meilleure preuve, à notre avis, que l'on puisse donner de la résorption du chlorure d'aluminium par le tube digestif, c'est l'existence de troubles apportés à certaines fonctions physiologiques chez les animaux qui ingèrent des levains à base d'alun, troubles que l'on n'observe jamais chez les animaux témoins soumis à un régime identique mais sans sels d'aluminium.

A. Notons d'abord les *troubles de la croissance* chez les jeunes animaux.

En nourrissant des poulets ou des rats non adultes, avec des régimes parfaitement équilibrés, riches en vitamines, mais à base de pain levé à l'*alum phosphate baking powder*, on constate un retard net de la croissance par rapport aux animaux témoins recevant du pain à la levure. Ce retard est d'autant plus accusé que les animaux mis en expérience sont plus jeunes.

B. Les troubles des *fonctions de reproduction* sont les plus caractéristiques de tous ceux observés. Nos expériences ont été faites sur la souris.

Dans un premier groupe de recherches, nous avons observé la reproduction chez les trois groupes de souris dont il a été parlé plus haut. Pendant les quatre mois où ces animaux étaient en expérience, les 20 couples du groupe 1 (pain à la levure) ont eu 300 *petits* ; les 20 couples du groupe 2 (pain contenant du phosphate d'aluminium) en ont eu 193, et les 20 couples du groupe 3 (pain au levun à l'alun), 71 seulement.

Dans une seconde série d'expériences comportant quatre groupes de dix couples, le régime fut le suivant :

Groupe 1 : pain à la levure additionné de 4 p. 100 du mélange salin d'Osborne et Mendel (pain équilibré formant la base du régime et complété par des vitamines).

Groupe 2 : pain à la levure contenant 13 p. 100 de ce même mélange salin ; régime identique par ailleurs.

Groupe 3 : pain à l'*alum phosphate baking powder*, 3 doses, c'est-à-dire 4,4 p. 1000 d'aluminium, et en outre additionné de 4 p. 100 du mélange salin d'Osborne et Mendel. Même régime par ailleurs.

Groupe 4 : même pain que le n° 3, mais avec une dose d'*alum phosphate baking powder*, c'est-à-dire 1,3 p. 1000 d'aluminium.

Après quatre mois de régime, les résultats observés ont été les suivants :

Groupe 1 : 46 portées faisant un total de *328* petits ; mortalité des jeunes dans la première semaine qui suit la naissance : 6 p. 100.

Groupe 2 : 45 portées, *310* petits ; mortalité dans la première semaine : 10 p. 100.

Groupe 3 : 35 portées, *192* petits ; mortalité dans la première semaine : 23 p. 100.

Groupe 4 : 42 portées, *244* petits ; mortalité dans la première semaine : 10 p. 100.

Ces résultats sont tellement nets qu'ils se passent de commentaires. Ils trouvent leur explication dans une action élective, spécifique de l'ion aluminium sur l'ovaire. Cette action est diminuée, mais reste encore très nette quand on restreint la formation de chlorure d'aluminium dans l'estomac en introduisant d'autres sels dans le régime. Comme le montre le groupe 2 de la deuxième série d'expériences, on ne peut d'autre part invoquer une action due à une surminéralisation du régime.

L'examen anatomo-pathologique vient illustrer de manière frappante ces constatations expérimentales : alors que chez les souris mâles ayant ingéré de l'aluminium les testicules restent normaux et la spermatogenèse active, chez toutes les *souris femelles* on constate des lésions caractéristiques des ovaires.

Ovaires des femelles faisant partie de la première série d'expériences. — A l'état normal, l'ovaire de la souris renferme toujours un grand nombre de follicules atrétiques, mais cette proportion est *beaucoup plus considérable* chez les souris des groupes 2 et 3 nourries avec du pain contenant des sels d'aluminium. Les ovocytes de la couche corticale sont très rares. Quand on examine soigneusement les rares follicules qui paraissent normaux au premier coup d'œil, on découvre les phénomènes régressifs qui ont conduit à l'atrésie. *Ces lésions n'existent chez aucune des souris témoins nourries avec du pain à la levure ; on les trouve par contre chez toutes les souris femelles examinées ayant ingéré des sels d'aluminium, elles sont particulièrement nettes chez les souris du groupe 3 nourries avec du pain à l' « alum phosphate baking powder ».*

Ovaires des femelles de la deuxième série d'expériences. — On est frappé par la dimension très réduite de l'ovaire chez toutes les femelles ayant ingéré les pains 3 et 4 travaillés avec un levain à l'alun ; le diamètre atteint à peine la moitié de celui de l'ovaire des souris témoins (pains 1 et 2). Au premier coup d'œil porté sur les coupes microscopiques, on constate l'absence, pour ainsi dire totale, de follicules normaux ; on trouve quelques rares ovisacs dans la zone périphérique, de nombreux follicules atrétiques (1). De temps à autre on rencontre sur les coupes des cicatrices de corps jaunes, ou des corps jaunes de gestation. *Cette description est valable pour les ovaires de toutes les souris soumises aux régimes à base de levain à l'alun ; chez les souris témoins nourries avec du pain à la levure contenant des doses même importantes de mélange salin synthétique, on ne les rencontre jamais. Nous considérons donc ces lésions comme spécifiques d'une action des sels d'aluminium.*

(1) La reproduction photographique de quelques coupes figure dans le travail original, *loc. cit.*

***

Nous pensons que ce résumé de nos recherches suffira pour faire comprendre la nature du danger signalé par nous au début de cet article. On voit que certaines substances, qui ne sont pas par elles-mêmes des poisons au sens habituellement donné à ce mot, peuvent, quand elles sont ingérées quotidiennement pendant des mois et des années, provoquer des troubles physiologiques et des lésions organiques dont l'étiologie reste en général insoupçonnée. De tels produits sont certainement responsables de beaucoup de maladies dont la fréquence augmente d'une façon *a priori* inexplicable avec les conditions alimentaires imposées à l'homme par la civilisation moderne.

Nous aurons atteint notre but si nous avons attiré l'attention des médecins et des hygiénistes sur des problèmes dont l'étude n'est peut-être pas très séduisante, mais dont la solution est d'un intérêt pratique considérable.

ÉQUILIBRE ALIMENTAIRE ET NUTRITION

PAR

Mme L. RANDOIN et **M. H. SIMONNET**

Docteur ès sciences. Directeur du Laboratoire de physiologie du Centre de recherches sur l'alimentation.

Docteur ès sciences naturelles. Vétérinaire diplômé de l'École d'Alfort.

Introduction. — Pendant le siècle qui suivit les découvertes de Lavoisier, de remarquables savants (Magendie, Boussingault, J.-B. Dumas, Liebig, Claude Bernard, Lawes et Gilbert, Bunge, etc.), avançant dans la voie subitement ouverte par le génial fondateur de la Chimie et de la Physiologie, enrichissent considérablement la science de la nutrition.

Vers 1880, les progrès déjà réalisés sont tels, que cette science se subdivise alors en diverses branches, dans chacune desquelles s'engage un grand nombre de chercheurs spécialisés : biochimistes, biophysiciens, physiologistes. Certaines découvertes éclairent tout à coup d'un jour nouveau la science de la nutrition, et spécialement le problème de l'alimentation, lequel prend ainsi des aspects divers et présente un relief de

plus en plus accusé. Mais, plus le résultat obtenu est frappant, plus l'importance qu'on lui accorde est excessive et, chaque fois, les anciennes données classiques sont oubliées, méconnues, noyées dans l'ombre.

C'est d'abord la doctrine dite de l'Energétique qui, appliquée à l'étude des phénomènes d'ensemble de la nutrition et devenant ainsi l'*Énergétique alimentaire*, conduit à la notion d'un flux d'énergie traversant les organismes : énergie chimique potentielle des aliments organiques à l'entrée, énergie calorifique à la sortie.

La découverte du rôle joué par certains éléments minéraux dans les actions diastasiques, et en général dans les actions catalytiques vitales, attire définitivement l'attention sur les *substances non organiques*, et prouvent que celles-ci peuvent se montrer indispensables à des doses extrêmement faibles (G. Bertrand). D'autre part, le nombre des corps simples reconnus et dosés dans les tissus et les humeurs augmente de plus en plus. La ration alimentaire doit-elle apporter tous ces éléments minéraux et en quelles proportions? Ce point de vue vient singulièrement compliquer le problème.

La vieille question de l'*azote alimentaire indispensable* ne cesse d'occuper les esprits et ne se résout pas. Attaquée successivement par les biochimistes et les physiologistes, elle change d'aspect, tantôt se simplifiant, tantôt se compliquant. Des différentes albumines, l'intérêt passe aux divers acides aminés qui entrent dans la constitution de ces énormes molécules organiques. Le progrès réalisé sur ce point est très important et conduit pratiquement à l'analyse biologique des aliments et à la constitution de régimes artificiels d'expérience.

Une fois engagés dans cette voie, les physiologistes s'aperçoivent enfin de l'importance qu'il convient d'attacher à certaines parties du non-dosé alimentaire ou *indéterminé alimentaire* jusqu'ici absolument négligé, parce que toujours présent pratiquement dans les substances complexes servant de base à la constitution des régimes d'expérience. On constate que la liste des principes alimentaires, déjà singulièrement allongée par l'addition de nombreux éléments minéraux et par la longue série des divers acides aminés alimentaires, n'est pas encore close. Il reste du nouveau à rechercher, et ce « nouveau », désigné provisoirement sous le nom de *vitamines*, vient brouiller toutes les solutions du problème déjà proposées.

La mystérieuse question des vitamines ayant suscité à son tour des exagérations, il nous a semblé qu'il devenait indispensable, à cause des applications pratiques et des conséquences infiniment graves qui peuvent en résulter, de dominer enfin cette question primordiale des besoins alimentaires de l'homme à tous les âges et dans toutes les conditions.

Notre conception du problème de l'alimentation permet d'apercevoir à la fois la totalité des aspects de ce dernier. Elle tient compte, en effet, de chacune des importantes données antérieures et rend désormais impossible un excès préjudiciable dans un sens ou dans un autre. Dans cette conception, le but à atteindre est la réalisation d'un ou de plusieurs *équilibres alimentaires* spécialement adaptés à chaque cas. Les chercheurs seront donc conduits à rechercher et à préciser les relations qualitatives et quantitatives qui doivent ou peuvent exister entre les divers principes constitutifs des rations alimentaires, et, essentiellement, entre les substances énergétiques (protides, lipides, glucides) (1) et les substances non énergétiques des régimes (acides aminés indispensables, éléments minéraux, vitamines, aliment encombrant).

Équilibre cellulaire; équilibre humoral, équilibre alimentaire. — Les aliments concourent à l'entretien d'un organisme dans lequel les diverses substances constitutives se trouvent présentes dans certaines proportions, et l'expérience montre que, dans chaque cellule vivante, les conditions dans lesquelles l'équilibre est réalisé sont bien précises. L'étude des constantes cellulaires (A. Mayer et G. Schaeffer) montre que les rapports qui existent entre les principes constitutifs sont *fort étroits* au sein des divers éléments anatomiques.

Pour assurer la constitution chimique et physico-chimique normale du sang et des humeurs, il existe des mécanismes régulateurs très délicats et très compliqués. Diverses excrétions et divers dépôts (mise en réserve) sont les moyens par lesquels se fait cette auto-régulation, en même temps qu'ils en sont les effets principaux. Claude Bernard a eu le grand mérite d'attirer l'attention sur cet aspect du fonctionnement vital. Mais l'étude des constantes du milieu intérieur montre que celles-ci peuvent présenter des variations d'amplitude assez grandes sans qu'il en résulte de troubles appréciables. Le glucose libre du sang oscille, par exemple, entre $0^{gr},75$ et $1^{gr},50$ p. 1000, chez l'homme.

Au niveau de l'absorption intestinale, les rapports doivent être encore moins stricts, tout en

(1) *Protides* ou substances protéiques ; *lipides* ou matières grasses ; *glucides* ou hydrates de carbone. Décision de la IVe conférence internationale de Chimie pure et appliquée (Voy. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1923, V. 5, p. 534).

conservant, malgré tout, des valeurs limites déterminées.

Malgré le travail des organes digestifs qui représente un premier effort tenté par l'organisme pour « équilibrer » la ration ingérée, il est bien certain qu'un régime constitué d'une manière défectueuse tend constamment à détruire l'équilibre du milieu intérieur et, en conséquence, celui des cellules vivantes elles-mêmes, lieux ultimes d'utilisation des principes nutritifs. En tout cas, pour conserver à ses cellules leurs constantes caractéristiques, l'organisme se trouve contraint à de fréquentes réactions, d'intensité plus ou moins grande.

Nous voyons dans ces réactions, dans ces fatigues répétées de tissus et d'organes, l'origine de nombreuses maladies de la nutrition. Depuis les remarquables recherches de Claude Bernard, l'attention des physiologistes a été beaucoup plus attirée sur le fait qu'il existe des mécanismes régulateurs généraux, arrangeant toutes choses, que sur l'*action perturbatrice provenant d'un manque d'équilibre dans le régime alimentaire*. Nous envisageons les processus régulateurs comme des moyens de défense, de secours en quelque sorte, qui ne doivent pas fonctionner constamment au maximum, mais, au contraire, le plus doucement possible, et jamais « à fond ».

A notre sens, un équilibre alimentaire parfait est celui pour lequel les rapports entre les diverses substances constitutives d'un régime sont tels, que celles-ci, après digestion, sont absorbées dans des proportions qui ne déterminent aucune réaction violente de la part de l'organisme, ni de fatigue d'organes par la mise en jeu répétée de certains mécanismes régulateurs.

Il est donc utile d'ajouter à la notion si fructueuse des *équilibres et des constantes cellulaires*, et à la notion plus ancienne et non moins intéressante des *équilibres et des constantes du milieu intérieur*, celle des *équilibres et des constantes alimentaires* sur laquelle nous avons depuis cinq années attiré bien des fois l'attention des chercheurs.

D'ailleurs, dans le domaine pathologique, la notion d'équilibre alimentaire a pris place grâce aux travaux de A. Desgrez, F. Rathery et H. Bierry (1). Les travaux, qui ont porté principalement sur le déséquilibre causé par le diabète, ont montré tout le parti que la thérapeutique pouvait tirer de cette notion.

Recherches expérimentales sur l'équilibre alimentaire. — Des recherches extrêmement nombreuses tendent à prouver la nécessité d'un équilibre alimentaire convenable. Nous ne pouvons les rappeler toutes ici. Une première conception de l'équilibre alimentaire, formulée principalement par les auteurs américains, s'appuyait sur la nécessité, dans la ration, de *quantités minima de substances spécifiquement indispensables*. On cherchait à associer les principes minéraux, les acides aminés indispensables et les vitamines en proportions optima, et *aussi fixes que possible*, pour constituer des régimes complets et équilibrés ; on pensait qu'au contraire les proportions des substances énergétiques : protides, lipides, glucides, *pouvaient varier dans des limites très étendues* selon le principe de l'isodynamie. Ce principe conservait donc toute sa valeur, sous la réserve d'un minimum de certains acides aminés, et, d'après quelques auteurs (A. Desgrez et H. Bierry, 1920) (2), d'un minimum d'hydrates de carbone.

A. Desgrez et H. Bierry, en 1921 (3), ayant fait varier les proportions de protides, lipides et glucides dans des régimes privés de la totalité des vitamines, admettent, en conclusion, « que les quantités de facteurs complémentaires A, B et C exigées par l'organisme, varient, non seulement avec les espèces alimentaires, mais avec les proportions de ces espèces présentes dans la ration ». D'autres expérimentateurs signalent, d'une manière plus ou moins vague, des relations du même ordre.

En 1229, à la suite d'observations relatives aux effets d'une *avitaminose déterminée* ou d'une *carence minérale spéciale*, nous avons été amenés à penser que le principe de l'isodynamie devait se trouver limité, d'une manière assez étroite, par les variations quantitatives de certaines vitamines ou de certains éléments minéraux, et qu'il fallait tenir compte de *rapports nécessaires entre les matières énergétiques et les substances non énergétiques des régimes*.

Au lieu d'envisager séparément le point de vue quantitatif et le point de vue qualitatif du problème alimentaire, nous avons voulu essayer de saisir entre eux des rapports déterminés. Puisque les divers principes n'ont pas le même degré de nécessité dans tous les cas, ils ne doivent pas être non plus présents dans les mêmes proportions. Tel principe peut remplacer occasionnellement tel

(1) A. Desgrez, H. Bierry et F. Rathery, Régimes équilibrés et acidose diabétique (*C. R. Acad. sc.*, 1922, t. 174, p. 1576). — Utilité de la vitamine B et du lévulose dans la cure de l'insuline (*C. R. Acad. sc.*, 1923, t. 177, p. 795). — H. Bierry et F. Rathery, Régimes équilibrés et corps gras dans la ration des diabétiques (*Presse médicale*, 1924, p. 869).

(2) A. Desgrez et H. Bierry, Equilibre azoté et hydrates de carbone de la ration alimentaire (*C. R. Acad. sc.*, 1920, t. 171, p. 1393).

(3) A. Desgrez et H. Bierry, Ration alimentaire et vitamines (*C. R. Acad. sc.*, 1921, t. 172, p. 1068).

autre, certaine substance peut être utilisée à cause de la présence d'une autre substance. L'énergie, les diverses radiations, la matière sous ses différentes formes doivent, à notre avis, être étudiées l'une par l'autre, l'une par rapport à l'autre.

Nous avons entrepris des expériences afin de « rechercher *le rôle possible de chacun de ces corps* (éléments minéraux et acides aminés indispensables, vitamines) *dans l'utilisation, par l'organisme, des substances énergétiques* » (1).

Et nous avons démontré en 1923-24 que la vitamine hydrosoluble B[1] joue précisément un rôle primordial dans le métabolisme des substances énergétiques considérées, quantitativement et qualitativement, comme les plus importantes : les glucides (ou hydrates de carbone). Une ration renfermant l'énergie potentielle nécessaire à un organisme n'entretient celui-ci (ou ne permet sa croissance) que si le rapport $\frac{\text{vitamine B}}{\text{glucides}}$ ne descend pas au-dessous d'une certaine valeur (2). Des troubles éclatent, soit lorsqu'on augmente suffisamment la proportion des glucides d'une ration, soit lorsqu'on diminue la proportion de vitamine B. Des deux manières, on produit un *déséquilibre* (3).

D'autres recherches, effectuées en 1925 par Mme L. Randoin et J. Alquier (4), ont prouvé la nécessité d'un équilibre déterminé entre les composants minéraux et les composants énergétiques des régimes, aussi bien pour le développement de l'organisme que pour l'accomplissement des fonctions de reproduction. Ces auteurs ont montré qu'une ration satisfaisante se trouve *déséquilibrée*, ou par un apport de sels minéraux, ou par un supplément de glucides, mais non par un apport simultané des deux sortes de substances, en proportions convenables.

Dans notre conception, *l'équilibre peut être réalisé de diverses manières*, en faisant varier les proportions relatives de certains principes nutritifs, si l'on prend soin de faire varier en même temps les proportions d'autres principes dont le rôle dans l'économie est en relation avec celui que jouent les premiers (exemples : vitamine antirachitique et calcium, vitamine B et glucides).

En d'autres termes, il y a divers équilibres alimentaires ou, plutôt, il y a un jeu possible de l'équilibre dont il importe de connaître le secret, jeu qui n'est pas le même dans tous les cas physiologiques : croissance, entretien, phénomènes de reproduction, etc...

*
* *

Cette manière d'envisager le problème alimentaire (5) au point de vue des rapports existant entre les substances non énergétiques et les substances énergétiques des régimes donne donc une nouvelle signification à la notion de « ration équilibrée » et, ainsi, nous paraît devoir conduire à des résultats plus fructueux que la notion restreinte de carence (base de l'ancienne notion de l'équilibre). Ce qu'il faut chercher à réaliser, ce sont des rations renfermant une quantité minima de produits matériels indispensables, avec laquelle cependant l'organisme puisse se procurer la totalité de l'énergie qui lui est nécessaire. La ration idéale serait, à rendement énergétique brut égal, celle qui renfermerait le moins de matières. L'encombrement, la surcharge qui fatiguent inutilement un organisme pourraient donc être évités au moyen de rations proportionnées, spécialement adaptées au cas envisagé.

Nos préoccupations théoriques marchent ainsi de pair avec le point de vue pratique qui est celui du rendement. Dans l'un comme dans l'autre cas, l'essentiel, c'est d'épargner la fatigue des organes due à des efforts de réaction trop accentués, en évitant la formation de déchets inutiles ou nocifs : déchets digestifs, déchets énergétiques (chaleur surabondante), produits de combustion incomplète, etc. Nous concevons fort bien que l'action nocive d'un régime légèrement déséquilibré, agissant toujours dans le même sens pendant plusieurs générations, peut déterminer des modifications de la constitution et de l'équilibre physicochimique des humeurs, des transformations profondes de l'*organisme-terrain*. Celui-ci posséderait finalement une aptitude toute spéciale à contracter de graves maladies, différentes selon la nature

(1) Mme L. RANDOIN et H. SIMONNET, Introduction à l'étude de la physio-pathologie des maladies par déséquilibre alimentaire (*Bull. Soc. scientif. hyg. alim.*, 1923, t. XI, p. 602).

(2) Mme L. RANDOIN et H. SIMONNET, Influence de la nature et de la quantité des glucides présents dans une ration privée de facteur B sur la précocité de l'apparition des accidents de la polynévrite aviaire (*C. R. Acad.*, 1923, t. 177, p. 903). — Équilibre alimentaire, isodynamie et substances élémentaires fondamentales (*Bull. Soc. Chim. biol.*, 1924, t. VI, p. 601).

(3) Mme L. RANDOIN et H. SIMONNET, Recherches expérimentales relatives au mécanisme de la production des troubles caractérisant une maladie par déséquilibre alimentaire, la polynévrite aviaire (*Bull. Soc. scientif. hyg. alim.*, 1924, t. XII, p 86).

(4) Mme L. RANDOIN et J. ALQUIER, Équilibre alimentaire et proportions relatives des sels minéraux et des glucides d'une ration (*C.R. Acad. sc.*, 1925, t. 180, p. 2063). — Reproduction, croissance et équilibre alimentaire (*C. R. Acad. Sc.*, 1926, t. 182, p. 94).

(5) Mme L. RANDOIN et H. SIMONNET, Le problème alimentaire envisagé au point de vue des rapports existant entre les substances élémentaires fondamentales et les substances énergétiques (*C. R. Acad. sc.*, 1924, t. 178, p. 963).

du ou des déséquilibres : diabète, tuberculose, cancer...

Une ration alimentaire bien constituée ne doit ni gêner ni modifier les fonctions vitales, et il faut, en même temps, qu'elle soit capable de répondre au maximum à tous les besoins de l'organisme. Et c'est précisément pour satisfaire à ces deux conditions qu'elle doit être qualitativement et quantitativement *équilibrée.*

ACTUALITÉS MÉDICALES

Comment éviter les épanchements pleuraux au cours du pneumothorax thérapeutique.

On sait la fréquence avec laquelle les épanchements pleuraux viennent compliquer le pneumothorax artificiel. A. Rabino (*Minerva medica*, 24 mars 1928) préconise une méthode qui, dans vingt cas, traités depuis un an, lui aurait donné des succès constants. Cette méthode consiste à réchauffer l'air injecté en plongeant l'appareil de Forlanini dans une cuve pleine d'eau à 80° qu'on laisse refroidir jusqu'au moment précis où la température atteinte est celle du malade. On éviterait ainsi de provoquer une réaction pleurale par différence de température. Un autre avantage de cette méthode serait dû au fait que l'air injecté ne se dilate plus par réchauffement à l'intérieur de la cavité pleurale et que le manomètre peut ainsi donner des valeurs correspondant à la pression réelle à la fin de l'insufflation.

Jean Lereboullet.

Un cas de calculose intra-hépatique à évolution latente.

D. Maestrini (*Rinascenza medica*, 15 mars 1927) rapporte le cas d'une malade atteinte à dix ans de typhoïde et ayant présenté successivement à vingt-trois et à vingt-cinq ans deux ictères accompagnés d'érysipèle et sans aucune douleur abdominale. C'est au cours de ce dernier ictère que la malade mourut avec un syndrome de perforation d'un viscère abdominal survenu brusquement. L'autopsie montra un grand nombre de gros calculs intra-hépatiques de composition calcaire, avec d'importantes altérations inflammatoires et scléreuses du parenchyme hépatique. Un de ces calculs avait perforé un des gros conduits biliaires au niveau du hile, expliquant ainsi la péritonite terminale. L'auteur conclut en remarquant qu'en présence d'un ictère, on doit toujours penser à la lithiase, même en dehors de tout antécédent et de tout signe objectif.

Jean Lereboullet.

Recherches sur la cholestérinémie.

Poursuivant ses recherches sur la cholestérinémie, G. Casolo (*Il Morgagni*, 4 mars 1928) a, au cours de 30 néphrites, obtenu des résultats assez inconstants : augmentation le plus souvent dans la glomérulo-néphrite aiguë et la glomérulo-néphrite chronique diffuse, diminution marquée dans deux cas de néphrite avec œdèmes et décompensation cardiaque, résultats très variables dans la sclérose rénale ; l'azotémie était complètement indépendante du taux de la cholestérine ; la pression artérielle allait de pair avec ce taux dans les glomérulo-néphrites chroniques diffuses seulement. Chez 12 diabétiques, le dosage montra 9 hypercholestérinémies notables et même 5 cas où le taux dépassait 3 p. 1000 ; de tous les facteurs étiologiques et des divers symptômes organiques de l'affection, seule l'acidose sembla être en relation avec l'hypercholestérinémie. Enfin l'étude de 20 ulcères gastro-duodénaux ne donna que des résultats très variables.

Jean Lereboullet.

Sur un cas de maladie de Buerger.

L. de Gaetano (*Annali italiani di chirurgia*, 31 janvier 1928) rapporte le cas d'un malade de trente-neuf ans, Italien d'origine, chez lequel la maladie débuta par des phénomènes de claudication intermittente avec coloration bleuâtre du pied et de la jambe droite. Au bout d'un mois apparurent des phénomènes de dysbasie douloureuse progressive ; ces phénomènes devinrent continuels et les douleurs ne cédèrent plus par le repos. Bientôt apparurent des phénomènes de gangrène des orteils et du talon. On constatait en même temps des troubles de la sensibilité superficielle; une hypoexcitabilité électrique des muscles, et surtout une disparition presque complète des oscillations avec l'appareil de Pachon. La réaction de Wassermann fut constamment négative. Une sympathectomie, puis un traitement à l'insuline ne donnèrent aucun résultat, et devant la persistance des douleurs, il fallut en venir à une amputation de cuisse au tiers supérieur. Au niveau de la section, les lambeaux saignaient mal, et veine et artère étaient oblitérées. Cependant la guérison put être obtenue. L'examen anatomique montra des vaisseaux fibreux, adhérant aux tissus voisins. Au microscope, l'artère était oblitérée par un thrombus bien organisé, avec un très étroit canal en son centre, et en voie de transformation fibreuse; il existait aussi une périartérite fibreuse diffuse. Les lésions veineuses étaient à peu près superposables. L'auteur dit n'avoir pas observé les profondes altérations vasculaires observées dans la plupart des cas de maladie de Buerger.

Jean Lereboullet.

L'étiologie de l'anémie pernicieuse.

Après avoir passé en revue un certain nombre d'observations cliniques desquelles il ressort que l'anémie pernicieuse est souvent liée à uns sténose de l'iléon, E. Lombardi (*Riforma medica*, 30 janvier 1928), rapporte les résultats d'expériences effectuées par lui sur des chiens. Chez six de ces animaux, il réalisa une sténose iléale par un lambeau aponévrotique ; l'un d'eux mourut rapidemais, mais chez les cinq autres, il observa un syndrome caractérisé par un amaigrissement progressif, une faim vorace, des lésions ulcéreuses des membres, et du côté du sang, une forte diminution de l'hémoglobine, une réduction progressive du nombre des érythrocytes (jusqu'à 1 700 000 dans un cas), de la poikylocytose, de l'ani-

socytose, parfois de la polychromatophilie et de la leucocytose. Les animaux moururent au bout de huit à neuf semaines et l'autopsie montra chez eux une dilatation iléale sus-jacente à la sténose remplie d'un liquide fétide, et parfois un retour de la moelle osseuse au stade embryonnaire. L'auteur attribue les phénomènes observés à des toxines d'origine intestinale ayant pris naissance au-dessus de la sténose, et pense qu'on pourrait expliquer par un mécanisme analogue un grand nombre de cas de maladie de Biermer.

JEAN LEREBOULLET.

Ictère avec symptômes de sclérose en plaques.

R. CARUSI (*Il Policlinico*, 6 février 1928) rapporte le cas exceptionnel d'un malade de quarante-sept ans chez lequel on vit s'installer un tremblement localisé d'abord à une main, puis généralisé, ayant tous les caractères du tremblement intentionnel, puis, très rapidement, un ictère assez foncé, avec prurit, décoloration incomplète des matières et troubles intestinaux sans élévation thermique. Ces deux ordres de symptômes s'accentuèrent parallèlement : la marche devint difficile, on observa des troubles de la parole, quelques vomissements, des vertiges avec éblouissements ; la région hépatique devint douloureuse, le foie s'hypertrophia, le malade maigrit de 9 kilos et la teinte ictérique s'accentua ; mais on ne constate aucun trouble des réflexes, aucun trouble sensitif. Toutes les recherches biologiques et bactériologiques faites en vue de découvrir une étiologie restèrent négatives. Au bout de quelque temps, d'ailleurs, ictère et troubles nerveux s'atténuèrent parallèlement jusqu'à guérison complète. Malgré la fréquence des troubles nerveux au cours des ictères, l'auteur estime que les symptômes observés sont plus vraisemblablement dus à une double infection biliaire et nerveuse qu'à une intoxication d'origine hépato-biliaire.

JEAN LEREBOULLET.

Indications opératoires dans les splénomégalies.

MM. P.-É. WEILL et R. GRÉGOIRE exposent ces indications dans la *Presse médicale* (27 juillet 1927). Ils distinguent les rates prolifératives et les rates inflammatoires chroniques. En présence d'une rate proliférative (leucémie, maladie de Hodgkin, sarcome de la rate), il faut s'abstenir d'intervention chirurgicale et recourir à la radiothérapie. Dans les rates inflammatoires au contraire, la splénectomie est fréquemment indiquée. La tuberculose, la syphilis, le paludisme sont les infections chroniques le plus souvent en cause, la rate constitue ici un important réservoir d'agents infectieux. Les auteurs insistent enfin tout particulièrement sur certaines splénomégalies dites primitives. Elles sont loin d'être exceptionnelles et paraissent souvent d'origine mycosique (7 cas sur 16 observations personnelles).

Il faut considérer comme chirurgicale toute splénomégalie infectieuse chronique lorsque la thérapeutique médicale étiologique s'est montrée impuissante. Il convient d'intervenir précocement avant le stade si fréquent de cirrhose hépatique ; la présence d'une ascite ou d'un ictère seront donc des contre-indications opératoires. Il est enfin toujours nécessaire de préparer le malade à l'intervention en se basant sur un ensemble de recherches spéciales :

Dosage de l'urée sanguine ;

Numération globulaire ;

Étude du temps de coagulation et du temps de saignement.

On peut ainsi prévoir des difficultés d'hémostase, la meilleure façon de prévenir ces hémorragies étant de recourir à la transfusion sanguine ; ces transfusions doivent être petites et répétées ; la dernière sera pratiquée une heure avant l'intervention, à la dose de 200 centimètres cubes.

Les auteurs signalent enfin la fréquence des complications pulmonaires post-opératoires : le sérum antipneumococcique aurait une certaine action préventive.

J. VESLOT.

Recherches sur l'immunisation active contre la rougeole.

MM. ROBERT DEBRÉ et PIERRE JOANNON, dans le numéro du 15 octobre 1927 de la *Presse médicale*, étudient l'historique et l'état actuel de la vaccination antimorbilleuse. Ils exposent tout d'abord les expériences anciennes de Home, Speranza, Katona, Mac Girr qui, par des procédés différents, ont obtenu tantôt un simple catarrhe, tantôt une éruption, tantôt enfin une rougeole véritable caractérisée par une incubation brève et une évolution toujours bénigne.

Les auteurs envisagent ensuite les travaux récents de Herman (New-York), qui inocule le virus par voie nasale chez des nourrissons de quatre à cinq mois, nés de mère ayant eu autrefois la rougeole. Ces enfants se trouvent en état d'immunité relative, puisqu'ils commencent à perdre l'immunité passive absolue transmise par la mère ; ils contracteront donc une rougeole, mais une rougeole atténuée qui les mettra définitivement en état de résistance vis-à-vis du virus morbilleux.

MM. Debré et Joannon étudient enfin l'immunité active obtenue par injection d'un virus atténué par chauffage, par addition d'un antiseptique, ou d'un virus non modifié mais suffisamment dilué pour n'être utilisé qu'en proportion infime. Ils injectent du sang de rougeoleux dilué et obtiennent par ce procédé des fièvres légères avec stomatite et leucopénie qui semblent déterminer une immunité durable. Malheureusement, il n'existe pas encore un recul suffisant pour apprécier la valeur réelle de ces remarquables expériences qui nous font espérer une mise au point prochaine et définitive de la vaccination antimorbilleuse.

J. VESLOT.

Le Gérant : J.-B. BAILLIÈRE. 5760-27. — CORBEIL. IMPRIMERIE CRÉTÉ.

ESSAIS SÉROTHÉRAPIQUES DANS LA SCLÉROSE EN PLAQUES

PAR MM.

LAIGNEL-LAVASTINE et **KORESSIOS**

Professeur agrégé à la Faculté de médecine de Paris, Médecin de l'hôpital de la Pitié.

Assistant du service à l'hôpital de la Pitié.

Nous nous sommes livrés depuis un an et demi à des recherches systématiques sur la valeur d'un traitement sérique de la sclérose en plaques.

Nous connaissions des cas (exceptionnels, il est vrai) de clientèle privée où des sérums avaient paru améliorer des sclérosés en plaques.

Nous avons donc résolu d'expérimenter sur un certain nombre de ces malades la valeur des sérums.

Nous nous heurtions, il est vrai, à des difficultés de recrutement de formes évolutives de la sclérose en plaques plus influençables par le traitement.

Toutefois les résultats, tantôt inespérés, tantôt intéressants, que nous avons obtenus chez des malades présentant une atteinte déjà ancienne ont été tels qu'ils nous engagent à persévérer dans la voie de pareilles recherches.

Nous allons faire d'abord une revue rapide des différents essais de sérothérapie que nous avons appliqués à nos malades, et nous insisterons plus particulièrement sur la méthode qui nous a donné les résultats les plus intéressants. Le professeur Pettit suggérait à l'un de nous d'employer, pour la préparation d'un sérum contre la sclérose en plaques, des animaux auxquels, en guise d'antigène, on injecterait des globules sanguins et du liquide céphalo-rachidien provenant du malade lui-même.

Voici comment le professeur Pettit fut amené à employer cette technique. A l'époque (1917) où il commençait ses recherches sur la sérothérapie antipoliomyélitique, des divers microorganismes décrits jusqu'alors aucun ne pouvait être considéré comme le facteur pathogène de cette maladie. Il fallait donc suppléer à l'absence de l'antigène normal. Or, à ce moment, M. Pettit étudiait la spirochétose ictéro-hémorragique et avait dû préparer un sérum alors qu'il ne savait pas cultiver le *Spirochæta ictero-hemorragiæ* ; la difficulté avait été tournée, en remplaçant la toxine (inconnue) ou les corps microbiens par du foie de cobaye, provenant d'un sujet mort de spirochétose ictéro-hémorragique : dans ces conditions, le parenchyme hépatique est farci de spirochètes. Très peu de temps après, M. Pettit a tenté d'utiliser ce procédé pour préparer du sérum antipoliomyélitique. Chez les individus atteints de cette maladie, les lésions cellulaires indiquent que la moelle épinière et le bulbe renferment un microorganisme qu'on ne sait ni déceler, ni cultiver ; M. Pettit a donc employé le complexe représenté par la moelle et le virus inconnu à la façon des antigènes habituels. A cet effet, un mammifère donneur de sérum reçoit hebdomadairement des injections du complexe moelle-virus ; au bout de trois mois son sang est devenu immunisant vis-à-vis de la poliomyélite. Ce résultat a conduit le professeur Pettit à entreprendre les recherches suivantes : dans le cas où un homme est atteint d'une maladie infectieuse à virus inconnu, le sang et le liquide céphalo-rachidien peuvent-ils être utilisés comme antigènes pour provoquer la formation d'anticorps dans l'organisme d'un animal producteur de sérum thérapeutique? M. Pettit s'est heurté à des échecs manifestes, mais quelques succès l'ont convaincu de l'utilité de poursuivre ses recherches. Actuellement, on ne peut même pas discuter sur le mode d'action des sérums obtenus dans ces conditions : notamment la question des lysines et des cytotoxines reste entière. Pour le moment, tout ce qu'on peut tenter, c'est de rechercher si ces produits sont susceptibles d'être employés au point de vue thérapeutique. On discutera ensuite du mode d'action.

Pour notre part, nous avons appliqué le procédé de Pettit à des cas de sclérose en plaques. Nos sérums ont été préparés à l'Institut Pasteur, dans le laboratoire du professeur Pettit, par l'un de nous. Nous nous sommes adressés comme donneur de sérum au *lapin* et avons employé une technique dans les détails de laquelle il serait trop long d'entrer ici.

Nous savions déjà que le sérum de lapin neuf n'est nullement toxique pour l'homme et n'est pas hémolytique pour les globules du cobaye, comme il résulte des travaux de Metchnikoff. Mais qu'allait-il advenir lorsque nous aurions injecté à ce lapin des globules humains? Le sérum ainsi préparé serait-il toxique pour l'homme? Cette même expérience, réalisée déjà par le professeur Pettit, n'avait pas été troublée par l'hémolyse chez l'homme.

Forts de cette conclusion négative, nous avons expérimenté sur un malade présentant une forme évolutive de sclérose en plaques.

Nous nous bornerons à indiquer que ce malade (G... Robert), atteint depuis deux mois de sclérose en plaques, était arrivé à un point de

spasticité tel que tout mouvement volontaire de ses membres inférieurs lui était devenu impossible. Inutile d'ajouter qu'on avait éliminé par les recherches de laboratoire tout processus de syphilis. De même, Robert ne présentait aucun signe d'un processus tumoral. Nous avions appliqué de plus à ce malade un traitement, suivi pendant un mois et demi, consistant en injections de Quinby et d'Arquéritol, sans modifier par ces moyens son état.

Il lui est fait une injection sous-cutanée de 20 centimètres cubes de sérum de lapin préparé avec ses globules sanguins et son liquide céphalorachidien.

L'après-midi même de cette injection le malade, outre certains phénomènes généraux consistant en élévation thermique, céphalée, arthralgies, rougeur locale, commence une fièvre hémolytique, qui devient évidente du quatrième au sixième jour après l'injection. Il détruit intensément ses globules qui descendent aux environs de 2 500 000 par millimètre cube.

Nous sommes amenés, pour juguler ce processus hémolytique, à pratiquer chez Robert deux transfusions sanguines, à la suite desquelles le malade, après avoir présenté une montée thermique de 41°,6, régénère ses globules sanguins. Concurremment, nous remarquons que les mouvements reviennent les uns après les autres aux membres inférieurs, la force musculaire réapparaît et ce malade, dix jours auparavant immobilisé sur son lit, se lève, fait le tour de la salle, aidé d'une canne d'abord, puis tout seul. Il se sent assez fort pour marcher dans le jardin et réclame quinze jours plus tard sa sortie définitive de l'hôpital. Il bénéficia d'un congé de six mois de la compagnie P.-L.-M. où il était employé. Nous l'avons revu après huit mois, fonctionnellement guéri et alerte, physiquement normal, à l'exception de légers signes témoignant par leur présence de son atteinte ancienne par la sclérose en plaques.

Ces signes consistent en une persistance unilatérale du signe de Babinski et en l'existence d'un très léger clonus aux deux pieds. Nous remarquerons à cette occasion qu'il n'y a pas toujours une corrélation absolue entre le tableau des altérations organiques et le tableau clinique qu'elles engendrent. Il faut tenir compte notamment de l'élément dynamique, qui peut être lui tout seul influencé par le traitement.

Quoi qu'il en soit, notre malade n'a été repris à ce jour d'aucune nouvelle rechute.

Évidemment, plusieurs questions se posaient à nous lorsqu'il nous fallut expliquer le résultat vraiment inespéré obtenu.

Nous pouvions dès l'abord éliminer l'hypothèse d'une guérison spontanée de la maladie. Dans toutes nos expériences, en effet, nous n'avons conservé, pour juger de la valeur thérapeutique d'un sérum, que les résultats qui apparaissaient dès l'après-midi ou les quelques jours suivant l'injection de ce sérum.

Dans le cas qui nous intéressait, le début des mouvements aux membres inférieurs avait été constaté le lendemain et surlendemain de l'injection.

Il fallait encore envisager les hypothèses de choc, d'hémolyse ou de spécificité de ce sérum.

La question pathogénique ne nous a guère arrêtés jusqu'à ce moment.

Nous retenions ce seul fait qu'un cas de sclérose en plaques, incontestablement confirmé par la clinique et le laboratoire, était susceptible d'une très grande amélioration par l'emploi d'un sérum mettant en jeu un processus pathogénique encore inconnu.

Rendus prudents toutefois par les résultats hémolytiques assez sévères que nous avions obtenus chez ce malade, nous décidions avant toute autre chose de mettre au point une technique nous permettant d'injecter ce sérum préparé sans provoquer d'accidents nocifs.

Pour cela, par toute une série d'expériences *in vitro* nous arrivions à ces conclusions :

1° Que le sérum de lapin neuf, à des doses variant de 0,1 à 1 centimètre cube, mis en présence de 1 centimètre cube de globules humains lavés dilués à 1 p. 20, n'est pas hémolytique pour ces derniers ;

2° Que le sérum de lapin préparé avec des globules humains et chauffé à 56° une demi-heure, mis en présence de la même quantité de globules humains, n'hémolyse pas ces derniers ;

3° Que le sérum de lapin préparé non chauffé ou bien additionné d'une goutte d'alexine est hémolytique pour les globules humains ;

4° Qu'*in vitro* il faudrait une proportion de 250 centimètres cubes de sérum de lapin pour hémolyser 5 litres de sang humain.

Nous arrivions à cette conclusion qu'*in vivo* les réactions d'hémolyse sont plus intenses (lorsqu'elles se produisent) que la réaction *in vitro* ne le laisserait supposer ;

5° Nous constations enfin, au cours de nos expériences, qu'un sérum de lapin préparé, chauffé à 56° pour détruire l'alexine, provoquait moins de rét[illegible]ion qu'un même sérum non chauffé, bien que théoriquement cela dût revenir au même, le sérum chauffé à 56° tombant dans un fleuve d'alexine qu'est le sérum humain. A ces petites

expériences, faites pour satisfaire notre curiosité, nous avions ajouté plus de prudence :

1° En dosant le pouvoir hémolytique de tout sérum que nous allions utiliser vis-à-vis de chaque malade traité ;

2° En injectant à des animaux de laboratoire une dose de sérum égale à celle que nous injections au malade. De cette façon nous n'avons eu aucun nouveau désagrément hémolytique à constater au cours de nos expériences. Il nous vint alors à l'esprit une série d'objections auxquelles il nous fallut répondre par l'expérimentation.

La possibilité d'un mécanisme thérapeutique par un tout autre processus, que nous supposions, nous fournit le sujet de certaines autres expériences, que nous pourrions qualifier d'éliminatoires, avant de procéder plus loin à l'expérimentation de cette nouvelle méthode.

Ces objections, qui viennent à l'esprit du critique le moins averti, étaient les suivantes :

1° Si ce phénomène isolé, que nous avons constaté, est l'effet du choc, n'importe quel choc peut-il produire le même résultat ? Nous n'avons pas employé de chocs protéiques, mais il est cité dans la littérature de pareilles expériences qui n'ont pas amené la guérison de la sclérose en plaques.

2° Ce phénomène n'est-il pas sous la dépendance du choc provoqué par l'injection sous-cutanée d'un sérum quelconque?

Nous avons étudié chez deux malades atteints de sclérose en plaques les effets d'injections sous cutanées et intramusculaires de sérum anti-polyomyélitique de Pettit, qui est d'une part un sérum de cheval et de poney (c'est-à-dire un sérum ordinaire), d'autre part un sérum contenant des anticorps contre le virus de la poliomyélite. Or, chez ces deux malades, nous avons constaté une forte réaction thermique et locale, mais aucune amélioration de leur état.

3° Ce phénomène n'est-il pas dû à l'action du sérum de lapin ordinaire?

Nous injectons du sérum de lapin neuf à deux malades. L'un de ces malades ne réagit aucunement, l'autre voit diminuer légèrement son syndrome tremblement mais l'amélioration est inappréciable.

4° Nous avons essayé aussi chez deux de nos malades la méthode préconisée par M. Tinel dans le traitement de la myopathie et qui consiste à injecter sous la peau du liquide de vésicatoire prélevé sur le malade lui-même. Cette méthode n'a donné, dans les cas qui nous intéressent, aucun résultat appréciable.

Après ces quelques épreuves éliminatoires, qui nous ont demandé toutefois un certain temps à réaliser, il ne nous restait plus, pour nous former une conviction, qu'à voir si nous pouvions obtenir des résultats intéressants avec le sérum en question sur d'autres cas de sclérose en plaques.

Nous ne partagions pas l'optimisme des malades eux-mêmes, contre les allégations desquels il fallait nous armer de scepticisme, car, abandonnés de tous, livrés à leur triste sort, ces malades ne sont que trop prompts à s'émerveiller des résultats de la moindre thérapeutique qu'on leur ordonne.

Il nous fallait, avant de recommencer une nouvelle série d'expériences, essayer de simplifier le mode d'expérimentation, et nous fûmes amenés à une modification de technique par une erreur bien involontaire que nous avons commise et qui fit que nous avons injecté à un lapin du sang provenant d'un autre malade.

Nous avons remarqué qu'avec le sérum de ce lapin nous obtenions d'aussi bons résultats (peut-être meilleurs) qu'avec le sérum de lapin préparé avec les globules et le liquide céphalo-rachidien uniquement du malade.

Nous avons même observé — mais nous serions moins affirmatifs à ce sujet — que le sérum de lapin chargé avec des globules provenant de plusieurs malades était moins toxique pour l'homme, c'est-à-dire provoquait un minimum de réactions locales ou générales. C'est dans ces conditions que nous avons injecté une petite dose de ce sérum à un nouveau malade, après avoir minutieusement fixé le pouvoir hémolytique de ce sérum *in vitro* et avoir constaté qu'une dose de 5 centimètres cubes de ce sérum n'incommodait ni le lapin, ni le cobaye.

Ce malade (B... Abel) était moins intéressant, en ce sens que sa maladie, évoluant depuis dix ans, était presque fixée, et nous avions peu de chance d'agir sur des lésions aussi anciennes.

Il était atteint surtout d'un syndrome de tremblement intentionnel, avec double signe de Babinski et éventail des orteils, clonus du pied inépuisable des deux côtés, clonus de la rotule, exagération des réflexes surtout évidente aux membres inférieurs, asynergie, adiadococinésie, tremblement marqué avec grand nombre d'oscillations dans l'épreuve du doigt au nez, etc. ; enfin, nystagmus provoqué dans le regard latéral. Chez ce malade, une injection sous-cutanée de 5 centimètres cubes de ce sérum amena dès l'après-midi même de l'injection une amélioration telle qu'il put marcher d'un bout de la salle à l'autre sans canne ; les mouvements étaient redevenus souples; il n'écartait presque pas sa

base de sustentation; le clonus inépuisable aux deux pieds s'épuisait en deux ou trois oscillations; plus de tremblement dans l'épreuve du doigt au nez; la vivacité des réflexes était diminuée; le clonus de la rotule avait disparu; le signe de Babinski n'était positif que d'un côté; de l'autre, l'orteil était indifférent; seul le nystagmus provoqué persistait. Ajoutons que les réflexes abdominaux étaient restés abolis.

Ce résultat fut tellement frappant que nous nous demandons s'il n'y avait pas un élément pithiatique surajouté à l'infection organique. Il nous paraissait y avoir disproportion entre la petite quantité de sérum injecté et la transformation clinique.

Nous en arrivions à souhaiter plus de preuves de l'organicité de la maladie, et cette preuve (la plus convaincante, il est vrai) qui consisterait dans le retour d'un *statu quo ante*.

Nous n'avons pas tardé (malheureusement pour le malade) à voir l'un et l'autre de nos souhaits réalisés, car d'une part nous avons constaté la disparition totale du nystagmus provoqué; d'autre part, peu à peu l'amélioration, que nous avions obtenue, disparut et le malade, au bout d'un mois, en fut au même point de sa maladie qu'avant toute injection de sérum. Faut-il dire que ce résultat négatif, que nous avons obtenu, a été pour nous un encouragement à persévérer dans nos recherches beaucoup plus grand que n'eût été une guérison totale?

En effet, malgré tout le scepticisme dont nous voudrions nous armer pour faire la critique de ce deuxième résultat obtenu, nous nierions l'évidence même s'il nous fallait dépouiller de toute importance le fait de la disparition, momentanée il est vrai, de tant de signes physiques d'importance capitale chez ce malade atteint de sclérose en plaques.

Nous avons remarqué, chez ce malade, dont nous suivions avec attention les phénomènes globulaires, une forte hypoleucocytose avec apparition de nombreuses figures de globules rouges à noyau.

Ces deux expériences ne suffisaient pas à entraîner notre conviction. C'est pourquoi nous nous sommes adressés à un troisième malade.

Il faut dire ici que nous n'avons pas été servis par les circonstances, qui ne nous ont mis sous la main jusqu'à ce jour que de vieux sclérosés en plaques, moins intéressants que si nous pouvions expérimenter sur des malades en pleine évolution de leur maladie.

Chez cette malade (G... Nelly), atteinte depuis plusieurs années de son affection, nous notons surtout un double signe de Babinski, une exagération des réflexes aux membres inférieurs sans clonus du pied ni de la rotule, une grande instabilité de la marche; Nelly écarte largement sa base de sustentation, tombe lorsqu'elle ferme les yeux ou lorsqu'elle joint les pieds; de plus, elle a un tremblement intentionnel assez marqué aux deux mains qui effectuent une série de cinq à six oscillations, lorsque le doigt vient frapper le nez; asynergie, adiadococinésie marquée.

Il lui est fait à deux reprises une dose de 5 centimètres cubes de sérum. Elle réagit intensément à ces injections (elle a du reste toujours été sensible aux injections de sérum) et nous remarquons dès le lendemain une amélioration consistant dans la disparition presque complète du tremblement dans l'acte du doigt au nez. Il persiste de la vivacité des réflexes et un Babinski positif, mais la démarche est beaucoup plus facile; Nelly écarte beaucoup moins sa base de sustentation; elle est capable de marcher d'un bout de la salle à l'autre les yeux fermés, alors qu'auparavant, elle tombait après trois pas. Yeux fermés et pieds joints, elle ne tombe pas. Pourtant, yeux fermés à cloche-pied, elle tombe.

Cette amélioration paraît s'être stabilisée quinze jours après la deuxième injection et porte sur la démarche yeux ouverts, qui est moins ébrieuse (yeux fermés, Nelly est entraînée vers la gauche), et sur une disparition presque complète du tremblement intentionnel des doigts; enfin cette malade a pu reprendre des travaux de couture, qu'elle avait abandonnés pendant un certain temps.

Nous ne pouvons parler en ce cas d'amélioration spontanée, puisque la dite amélioration est apparue dès le lendemain de l'injection souscutanée de ce sérum.

Toutefois ce cas est le moins concluant des trois, et nous voudrions l'ignorer si nous n'étions tout de même forcés de constater une amélioration appréciée par l'entourage de la malade.

***

En résumé, nous avons appliqué au traitement de la sclérose en plaques diverses méthodes sérothérapiques, à savoir :

1° Le traitement par des sérums ordinaires;

2° L'autosérothérapie par le liquide de vésicatoire;

3° La sérothérapie par le sérum de lapin non préparé;

4° La sérothérapie par le sérum de lapin préparé;

5° Divers autres traitements sériques.

De toutes ces méthodes, l'avant-dernière nous a donné les résultats les plus satisfaisants.

Nous ne saurions pour l'instant nous prononcer sur le mode d'action de ce sérum de lapin préparé avec les globules rouges et le liquide céphalo-rachidien du malade lui-même. Les résultats, souvent déconcertants et inattendus, que nous obtenons ne nous permettent pas de savoir si ce sérum agit comme les sérums ordinaires ou s'il agit par un processus mettant en jeu l'hémolyse en modifiant profondément le milieu sanguin et agissant par là favorablement sur l'évolution de la sclérose en plaques. Nous poursuivons activement des recherches sur tous ces points.

DU ROLE THÉRAPEUTIQUE DE L'EXTRAIT HYPOPHYSAIRE POSTÉRIEUR DANS LE DIABÈTE INSIPIDE

PAR

F. RATHERY et **Julien MARIE**
Professeur à la Faculté. Interne des hôpitaux de Paris.

Depuis que Farini et Van der Velden, les premiers à l'étranger, suivis en France par Lereboullet et Faure-Beaulieu, firent connaître l'influence oligurique remarquable de l'injection d'extrait hypophysaire postérieur sur la polyurie du diabète insipide, la plupart des auteurs qui eurent l'occasion d'instituer, chez de semblables malades, cette même thérapeutique, ne purent que confirmer ce qu'avaient observé ces auteurs. Cette constatation cadrait d'ailleurs parfaitement avec les idées pathogéniques qui régnaient alors et qui faisaient de la polyurie essentielle un syndrome hypophysaire.

Depuis plusieurs années, les faits expérimentaux mis en lumière par Camus et Roussy semblaient montrer que, dans la détermination de la polyurie insipide du chien, le rôle dévolu à l'hypophyse s'avérait nul. Par contre, toute lésion intéressant certains noyaux de la région infundibulo-tubérienne (noyau propre du tuber) déclenchait, chaque fois, un syndrome prolongé de polyurie insipide. Il devenait dès lors séduisant d'appliquer à la pathogénie du diabète insipide humain cette découverte expérimentale ; mais l'un des faits les plus délicats à interpréter était justement cette action si remarquable de l'extrait injectable préparé avec le lobe postérieur de l'hypophyse. Camus et Roussy pensèrent alors que l'extrait hypophysaire postérieur ne présentait en réalité qu'une propriété thérapeutique, sans doute fort intéressante, mais ne permettant nullement de conclure d'une part à une action opothérapique vraie et d'autre part à l'origine hypophysaire du diabète insipide ; d'ailleurs, pour quelques auteurs, certaines constatations semblaient prouver que cette médication n'était nullement spécifique.

Les arguments sont de divers ordres :

1° Il existe des cas de diabète insipide où l'action des extraits hypophysaires postérieurs est nulle ;

2° Il existe des diabètes insipides dans lesquels l'action de substances diverses se traduit par la disparition de la polyurie ;

3° La ponction lombaire est capable de guérir — transitoirement — certains diabètes insipides ;

4° L'action oligurique de l'extrait hypophysaire postérieur est d'ordre très général ; son action dans le diabète insipide n'en est qu'une application particulière.

Nous discuterons, chemin faisant, la valeur respective de ces diverses remarques et nous étudierons :

1° L'extrait de lobe postérieur et sa composition ;

2° Les manifestations cliniques et biologiques déterminées par cet extrait, au cours du diabète insipide et expérimentalement, chez l'animal et l'homme sain ;

3° Le mode d'action de cet extrait dans la polyurie insipide.

I. **L'extrait de lobe postérieur d'hypophyse et sa composition.** — La préparation des extraits hypophysaires postérieurs ne nous retiendra pas. Elle est certainement variable suivant les procédés de chaque firme pharmaceutique et il est certain (nous l'avons vérifié nous-mêmes) que l'activité des produits ainsi préparés est très inégale suivant les marques, tout au moins en ce qui concerne l'action oligurique. On trouvera, dans la thèse récente de Terrade, une étude des divers modes de préparation des extraits postérieurs. Nous rappellerons simplement que toutes nos recherches ont été faites soit avec la poudre de posthypophyse Choay, soit avec l'extrait injectable de lobe postérieur du même auteur, les équivalences entre ces diverses préparations étant les suivantes :

$0^{gr},05$ de poudre = 1 centimètre cube d'extrait injectable = un demi-lobe postérieur.

Par contre, l'étude de la composition chimique de cet extrait est fort intéressante. On y découvrit d'abord de l'*histamine*, dont on connaît les effets

vaso-dilatateurs, périphériques; par contre, la propriété oligurique ne lui appartient pas. Étudiée dans le diabète insipide par Gibson et Martin, Terrade et d'autres, son action dans le diabète insipide fut complètement nulle.

Pélissier, dès 1914, reconnut dans l'extrait de post-hypophyse la présence d'un autre corps, la *tyramine*, qui, avec l'histamine, représentent deux substances qui ont été caractérisées parmi les principes actifs de l'ergot de seigle. Cette amine est capable de contracter les muscles à fibres lisses, de ralentir le rythme cardiaque et de déclencher une intense vaso-constriction : on reconnaît là l'action physiologique de l'extrait hypophysaire postérieur; toutefois, l'action oligurique de la tyramine, de même que celle de l'histamine, est nulle.

25 *octobre*.

Heures.	Boissons. cc.	Urines. cc.	Na Cl. p. 1000.
8-10	3 500	1 970	1,11
10-12	1 000	720	1,05
12-14	1 600	2 100	0,70
14-18	5 300	3 670	1,05
18-20	2 300	1 920	0,70
20-8	6 800	7 620	0,82
En 24 heures	20l,500	18 litres.	15 gr. à 0,88

Nous n'insisterons pas sur une autre substance, dite substance cristallisable de Leschke, qui aurait été extraite du lobe postérieur d'hypophyse. Nous ne ferons que signaler également le corps cristallisé obtenu par Baudouin et dont il n'a pas, à notre connaissance, étudié le pouvoir diurétique. Ce qui nous importe seulement ici, c'est que, parmi les substances actuellement caractérisées dans l'extrait de post-hypophyse, aucune ne présente, étudiée expérimentalement et seule, d'action oligurique ; or, comme nous le justifierons par la suite, cette propriété oligurique est indiscutable et considérable. Il y a donc au moins une substance encore inconnue, véritable *oligurine*, qui est contenue dans l'extrait de post-hypophyse. Cette substance doit-elle être considérée comme sécrétée normalement par la post-hypophyse? Est-ce, au contraire, une substance en quelque sorte artificielle qu'on fait naître à la suite des diverses manipulations que subissent certains constituants de l'organe? En d'autres termes, est-on en présence d'un produit opothérapique ou artificiel, mais doué de toute façon d'un pouvoir pharmaco-dynamique très particulier ? Nous verrons ultérieurement les divers arguments donnés pour ou contre ces hypothèses.

II. Les manifestations cliniques et biologiques déterminées par l'extrait hypophysaire postérieur au cours du diabète insipide. — L'action de l'extrait de post-hypophyse se traduit essentiellement par les modifications apportées à la polyurie et à la polydipsie, qui constituent si souvent les seuls symptômes de l'affection.

La *polyurie*, comme la polydipsie d'ailleurs, sont considérablement diminuées. Notons, au hasard, dans un cas remarquable de diabète insipide, les éliminations fractionnées des urines, avant et après injection de post-hypophyse, on obtient les chiffres suivants :

27 octobre : injection de 1 centimètre cube de post-hypophyse, vers 9 heures et demie-10 heures.

Heures.	Boissons. cc.	Urines. cc.	NaCl. p. 1000.
8-10	2 500	1 000	1,76
10-12	0	475	6,55
12-14	200	190	8,54
14-18	400	310	7,84
18-20	200	145	8,19
20-8	200	1 870	3,63
En 24 heures	3l,300	3l,990	12 gr. à 3,6 p. 1000.

En somme, l'action de l'extrait hypophysaire postérieur dans ce cas est très rapide et se traduit :

1° Par une diminution de la quantité des urines qui persiste, lorsque l'injection a été pratiquée vers 10 heures du matin, pendant une vingtaine d'heures ;

2° Par la cessation immédiate de la sensation de soif : dans les deux heures qui suivent l'injection, souvent le sujet n'absorbe aucun liquide ;

3° Par la précession, dans ce cas tout au moins, de la polyurie sur la polydipsie quand le syndrome réapparaît vingt à vingt-quatre heures après l'injection d'extrait.

Nous avons pu nous assurer, au cours de l'observation récente de deux diabètes insipides, que l'action de l'extrait était en partie proportionnelle à la dose injectée ; ainsi dans le cas M... :

Une dose de 1/2 centimètre cube d'extrait Choay fait tomber la polyurie à 7 litres ;

Une dose de 3/4 de centimètre cube d'extrait Choay fait tomber la polyurie à 3 litres ;

Une dose de 1 centimètre cube (demi-lobe postérieur) réparti en deux injections, matin et soir, fait tomber la polyurie à 2 litres ;

Une dose de 2 centimètres cubes d'extrait Choay

répartis en deux injections, matin et soir, fait tomber la polyurie à $1^{l},600$ et une fois à 800 grammes.

Avec la poudre d'extrait Choay, à la dose de $0^{gr},05$, répartie en deux prises nasales, la polyurie atteint 14 litres ; avec celle de $0^{gr},10$, répartie en cinq prises, la diurèse tombe à $3^{l},900$; avec celle de $0^{gr},15$ (3 demi-lobes), répartie en six prises, la diurèse atteint $1^{l},660$.

A. Action générale de l'extrait hypophysaire postérieur sur l'organisme. — Elle se traduisait, dans un de nos cas, par une pâleur très nette du visage, qui apparaissait deux minutes après l'injection sous-cutanée d'extrait, pâleur qui augmentait encore pour atteindre son degré maximum cinq minutes après l'injection et persistait environ deux heures.

Nous avons suivi, chez ce sujet, les variations du pouls et de la tension artérielle ; habituellement, le pouls battait à 70 et la tension était de 15-6 ; les variations constatées sont si minimes que nous les considérons comme négligeables :

2 minutes après l'injection : TA = 15-6 ; indice 7 ; pouls 66.
5 minutes après l'injection : TA = 16-7 ; indice 7 ; pouls 64.
3 heures après l'injection : TA = 15-6 ; indice 7 ; pouls 72.

B. Actions biologiques principalement humorales. — La réserve alcaline, le métabolisme basal, la glycémie n'ont pas présenté de variations.

Par contre, chez un de nos malades, la chlorurémie était plus élevée ($5^{gr},41$) pendant la phase d'action de l'extrait hypophysaire postérieur. Elle était au contraire plus faible pendant la période polyurique ($5^{gr},05$).

Par ailleurs, l'extrait sec sanguin et l'indice réfractométrique du sérum présentèrent des variations de même sens :

Extrait sanguin : $22^{gr},21$ en polyurie ; $21^{gr},50$ en oligurie hypophysaire.

Indice réfractométrique : $89^{gr},20$ en polyurie ; $86^{gr},8$ en oligurie hypophysaire.

Ainsi, l'hydrémie était plus élevée en phase oligurique qu'en phase polyurique.

Cette modification dans les chlorures sanguins et l'hydrémie ne constitue pas un phénomène constant ; nous avons parfois trouvé des résultats différents ; les modifications dans la teneur de l'extrait sec sont d'autre part minimes chez le sujet dont nous parlons ici. Nous pensons que la seule conclusion qu'on puisse émettre, c'est que la chlorurémie sanguine et l'hydrémie pouvant varier en sens différents chez des diabétiques insipides au cours de la phase oligurique produite par l'extrait postérieur, on ne peut expliquer par une variation de la chlorurémie ou de l'hydrémie l'action oligurique de l'extrait hypophysaire postérieur.

Durée d'action de la médication. — En règle générale, cette action si remarquable n'est que transitoire : elle persiste environ vingt-quatre heures et on la prolonge et on la parfait en pratiquant deux injections dans les vingt-quatre heures ; on s'aperçoit que, vers la dix-huitième ou la vingtième heure après la dernière injection, l'action de la médication s'épuise et que le syndrome réapparaît.

Cependant, il existe quelques cas exceptionnels où cette action a persisté beaucoup plus longtemps (Krœner, Steinberg). L'un de nous en a observé un cas avec Cambessedès, où la guérison apparente se maintint une première fois pendant plus de quinze jours, une deuxième fois pendant plusieurs mois. L'un de nous peut rapporter une deuxième observation assez semblable. Il s'agit d'une femme de soixante-trois ans présentant un diabète insipide de 6 litres. Elle suivit un traitement quotidien de plusieurs mois, pendant lequel la polyurie cessait dès l'administration de l'extrait hypophysaire et réapparaissait dès qu'on suspendait la médication. Depuis quatre mois et demi, on a pu cesser l'administration d'hypophyse et la polyurie se maintient seulement à 2 litres et demi au lieu de 6 litres. Enfin, sauf dans une observation unique, il n'y a jamais d'accoutumance et la médication peut être poursuivie des mois et des mois aves des résultats constants.

C. Les diverses voies d'introduction de l'extrait post-hypophysaire. — Nous avons vérifié, une fois de plus, que l'extrait hypophysaire postérieur n'a d'action que lorsqu'il est injecté dans les tissus ou absorbé par la muqueuse pituitaire.

a. *Voie buccale.* — L'ingestion de poudre d'extrait hypophysaire postérieur laisse inchangé le syndrome polyurique. Il existe bien, dans quelques observations, quelques chutes de la diurèse, toujours réduites, et coïncidant avec l'ingestion de poudre. Mais nous ne pouvons tenir compte des sautes minimes dans le débit des grandes polyuries : elles sont fréquentes en effet dans l'évolution spontanée de la polyurie : ainsi, dans un de nos cas, sans aucune thérapeutique, la diurèse passait, d'un jour à l'autre, de 22 litres à 18 litres, 15 litres, 13 litres. Il faut obtenir des abaissements marqués, constamment obtenus avec la même dose, pour bien juger de l'action de la médication. Nous estimons donc que l'action oligurique de l'extrait absorbé par voie buccale est nulle.

Il ne semble pas que le suc gastrique détruise l'activité oligurique de l'extrait de post-hypophyse

comme Dale l'a vérifié *in vitro*. Par contre, la trypsine, comme Schæffer l'a montré, détruirait presque totalement l'activité du produit. On pourrait d'ailleurs assez facilement vérifier cette expérience *in vivo* en introduisant l'extrait directement dans le duodénum, avec la sonde d'Einhorn.

b. *Voie rectale.* — Elle est également inactive. Blumgart avait constaté ce fait en administrant la poudre en lavement. Nous avons vérifié qu'il en était de même avec l'extrait injectable.

c. *Voie intrarachidienne.* — Elle n'a été étudiée que dans quelques rares observations. Pour certains, l'action serait aussi nette qu'après injection sous-cutanée. Pour Maranon, l'action serait presque nulle.

d. *Voie intraveineuse.* — Elle n'est pas pratiquée habituellement à cause de l'importance des phénomènes de choc qu'elle peut déterminer. D'ailleurs, la réduction urinaire paraît, d'après les observations, inconstante, médiocre et toujours infiniment moins marquée qu'après injection sous-cutanée. C'est un argument important contre l'opinion exprimée par certains, à savoir que l'extrait hypophysaire postérieur agirait par choc dans le diabète insipide. En effet, utilisant la voie idéale capable de déclencher un choc, l'effet oligurique est nettement moins marqué qu'après la simple injection hypodermique.

e. La *voie sous-cutanée*, par contre, s'est re trouvée constamment fidèle, régulière dans sa posologie, constante et certaine dans ses résultats. En répétant les injections deux fois par jour, à la dose d'un centimètre cube, la polyurie ne réapparaissait pas ; mais il est une autre voie d'introduction qui s'est révélée, elle aussi, fort efficace ; c'est :

f. *La voie nasale.* — L'activité de cette voie avait été signalée par Cushing, puis par Blumgart. Nous avons minutieusement étudié cette voie pour la médication hypophysaire. La poudre de post-hypophyse Choay, répartie en prises multiples dans la journée, détermine une régulation de la diurèse aussi remarquable qu'après l'injection d'extrait. La fragmentation des doses, la multiplicité des prises permettent, sans l'obligation indéfinie des piqûres successives, de supprimer complètement le syndrome. Sans doute, il est des conditions locales qui doivent être remplies pour que l'absorption du médicament soit correcte, conditions qui ont été bien précisées par Mme Choay. De même, il faut que la muqueuse nasale tolère parfaitement la répétition des prises. Cette action est en tout cas rigoureusement spécifique. Avec la poudre d'ovaire, le syndrome polyurique ne fut aucunement modifié.

Nous ne pouvons souscrire à l'opinion de Terrade, qui croit que « l'excitation de la muqueuse nasale retentissant sur le nerf pneumogastrique, semble être l'origine de la diminution des urines ». Cet auteur, dans la très consciencieuse étude d'un cas de polyurie insipide, a, en effet, constaté les faits suivants :

Prises nasales de poudre d'hypophyse postérieure : la diurèse passe de 18 litres à 14 litres.

Coryza sans élévation thermique : la diurèse passe de 21 litres à 17 litres.

Prises nasales d'une poudre menthol-camphre : la diurèse passe de 18 litres à 14 litres.

Ces variations minimes de la diurèse, dans un syndrome polyurique aussi intense, ne sont, à notre avis, aucunement démonstratives. Nous avons déjà dit que de semblables chutes, de 4 litres, dans des polyuries insipides énormes, s'observaient dans un de nos cas, en dehors de toute thérapeutique et absolument sans raison apparente. Nous croyons qu'il faut interpréter différemment les constatations de Terrade et que, dans son cas, la prise nasale de poudre hypophysaire n'avait pas plus d'action sur le syndrome que le coryza ou la prise de poudre camphrée : ou bien la poudre hypophysaire utilisée était dénuée d'activité, ou bien elle n'était pas absorbée. Par contre, si le sujet est capable de comprendre ce qu'on lui demande et si les conditions locales sont parfaites, le syndrome est aussi radicalement supprimé qu'après injection sous-cutanée d'extrait.

Nous pensons même que si les diverses conditions locales se trouvent remplies, *la prise nasale de poudre de post-hypophyse est la méthode thérapeutique de choix.* Le malade règle lui-même le nombre de prises nécessaires en vingt-quatre heures pour obtenir la disparition du syndrome ; il n'est plus assujetti à l'obligation si souvent biquotidienne des injections (1).

Telles sont les principales manifestations cliniques, biologiques et thérapeutiques que réalise l'extrait hypophysaire postérieur dans le diabète insipide. Si elles ne sont pas discutables en elles-mêmes, c'est-à-dire en tant que faits qu'on peut à volonté constater et reproduire, on se heurte à de nombreuses incertitudes, quand on cherche

(1) Nous avons cherché à nous rendre compte de l'efficacité de la prise nasale de l'extrait d'hypophyse dans les hémoptysies ; sans être nulle, elle nous a paru beaucoup moins active que l'injection intraveineuse de la même substance. Il y a là une inversion dans l'action de l'extrait en ce qui concerne les voies nasale et intraveineuse qui est intéressante à signaler ; on sait en effet que la voie intraveineuse est de beaucoup la plus active des voies d'introduction du médicament, lorsqu'il s'agit d'hémoptysies.

à étudier leur mécanisme et à déterminer la qualité de l'action de cet extrait. C'est qu'en effet, l'expérimentation est souvent infidèle dans ses résultats, et la physio-pathologie de la polyurie insipide humaine est encore bien obscure ; on saisit mal les phénomènes essentiels qui sont à la base du syndrome et une grande part d'hypothèse, assise sur des bases souvent fragiles, cherche à suppléer l'insuffisance de notions précises.

D. **Action expérimentale chez l'homme et l'animal.** — Avant d'étudier le mécanisme d'action de l'extrait hypophysaire postérieur dans le diabète insipide, il est utile de connaître le rôle de cet extrait sur la diurèse de l'animal et de l'homme normal.

Chez l'animal, nous négligerons les premières expériences, remarquables surtout par la variabilité des résultats, ces variations étant déterminées, en partie, par les conditions défectueuses de préparation des extraits. Nous retiendrons simplement quelques faits. Schæffer et Fromherz admettaient une double action des extraits hypophysaires sur le rein : une action vasculaire vaso-dilatatrice et une action directe sur l'épithélium rénal, déterminant de la polyurie. Houssay pense qu'il existe deux substances : l'une réno-vaso-dilatatrice, l'autre réno-vaso-constrictive. Gabriels, dans ses études de perfusion rénale, montre le rôle polyurique de l'extrait hypophysaire ; l'un de nous, avec Carnot, reprenant ces expériences, a noté, au contraire, plutôt de la réduction de la diurèse. Garnier et Schulman, étudiant l'action des extraits sur la sécrétion urinaire du lapin ou du chien, démontrent leur pouvoir oligurique indiscutable. Avant ces auteurs, Pentimelli, Van der Velden, Farini, et d'autres avaient déjà observé l'action oligurique de ces extraits chez le lapin. Matzfeldt montra que cette action oligurique cessait après section des splanchniques. Pentimelli admet l'action vaso-constrictive rénale de l'extrait. En résumé, le rôle oligurique de l'extrait chez l'animal normal n'a pas été démontré d'une façon nette.

Chez l'*homme normal*, des variations assez contradictoires ont été fréquemment notées : elles tenaient à la qualité des extraits employés, aux conditions dans lesquelles l'injection était pratiquée, en particulier la voie d'introduction et la période de la journée où le médicament était pris (diurne ou nocturne). Cependant, même si nous ne tenons compte que des observations se présentant à l'abri de toute cause d'erreur, il ne paraît pas que l'union soit faite pour affirmer l'action oligurique, chez le sujet normal, de l'extrait hypophysaire postérieur.

M. Labbé et ses collaborateurs estiment avoir démontré ce rôle inhibiteur sur la diurèse.

Charles Foix et Thévenard admettent que « l'extrait de lobe postérieur d'hypophyse semble présenter chez l'homme une action antidiurétique modérée, mais non douteuse, susceptible de comporter quelques exceptions » et ils émettent ensuite l'hypothèse suivante : « exceptions que l'on peut, peut-être, rapprocher des cas assez rares de polyurie insipide dans lesquels l'extrait hypophysaire postérieur reste sans action ».

Récemment Kucharski, dans une étude sérieuse (*Presse médicale*, n° 46, 8 juin 1927), a étudié l'action oligurique de l'extrait de lobe postérieur chez l'homme normal. Les constatations furent sensiblement les mêmes dans tous les cas ; les voici résumées :

1° Diminution de la sécrétion de l'urine ;

2° Augmentation de sa concentration ;

3° L'influence de l'extrait est surtout marquée dans les cinq à sept premières heures ;

4° Il existe une différence nette entre l'action de l'extrait après injection sous-cutanée et intraveineuse au désavantage de cette dernière ;

5° L'injection nocturne d'extrait hypophysaire postérieur retarde et diminue également la diurèse, mais nettement moins que dans l'épreuve diurne.

En ce qui concerne le mécanisme d'action de l'extrait sur la diurèse, Kucharski, après bien d'autres, croit à l'effet vaso-constrictif de l'extrait sur les vaisseaux rénaux. Par la mesure de l'hydrémie, il démontre, dans 3 cas, l'existence d'une dilution nette du plasma. Par le calcul, il déduit qu'une partie seulement de l'eau retenue se trouve dans le sang ; l'autre partie est retenue par les tissus ou non absorbée ou éliminée par une autre voie. Or, malgré l'hydrémie, il n'y a pas de diurèse ; ce fait, dit-il, est incompatible avec l'axiome de Pick, qui dit : « Pas de diurèse sans hydrémie. » Il faudrait donc, dit-il, « chercher, en conséquence, la cause de la diminution de la diurèse dans les reins eux-mêmes ». Pour lui, il s'agirait alors d'une vaso-constriction des vaisseaux afférents qui privent le glomérule du sang circulant. Par contre, « les cellules des tubes urinifères, moins sensibles aux défauts de la circulation, accomplissent leur tâche, même quand elles reçoivent une quantité de sang insuffisante ». Nous ne nous arrêterons pas, ici, à l'interprétation proposée par Kucharski. Elle paraît très discutable. Il faudrait démontrer d'abord que l'appareil glomérulaire est l'organe de l'excrétion aqueuse.

Coelho a repris récemment cette théorie avec quelques variantes.

Différents auteurs n'ont pu, par contre, noter l'effet oligurique de l'extrait hypophysaire postérieur chez l'homme sain. Nous-mêmes l'avons maintes fois recherché sans résultat ; il est indispensable d'observer les sujets pendant un long laps de temps avant l'injection de l'extrait hypophysaire et de les maintenir pendant toute la période d'observation à un régime de boissons rigoureusement constant (il faut tenir compte de toute l'eau ingérée, même chez des sujets à un régime fixe et longtemps maintenu). On note, en effet, des variations journalières dans le volume des urines ; il faut donc avoir pu obtenir une courbe urinaire constante et il faut que les variations notées sous l'influence de l'extrait soient suffisamment marquées. Pour notre part, nous ne les avons jamais constatées, chez le sujet normal ; par contre, nous n'avons pas retrouvé d'effet polyurique net. Il n'est du reste pas irrationnel d'admettre que, chez l'individu sain, l'extrait hypophysaire est sans effet ou même excite la diurèse, alors qu'il est doué d'un pouvoir oligurique marqué chez le diabétique insipide. Il est fort possible que l'extrait hypophysaire détermine cet effet oligurique d'une façon indirecte et que l'extrait hypophysaire intervienne surtout sur le métabolisme de l'eau ou des sels.

Molitor et Pick pensent que l'action empêchante sur la diurèse était provoquée par un apport excessif d'eau ; l'urée, le glucose, le NaCl, neutraliseraient cette action empêchante pituitaire. Sthehle admet que, chez le sujet normal, l'urine sécrétée étant très riche en K, en Mg et P provenant des tissus, le rein doit éliminer ces sels jetés dans le sang par les tissus. Dans le diabète insipide, la capacité hydratante des tissus est diminuée, l'extrait hypophysaire la fait réapparaître.

Adolph et Ericson admettent que chez l'homme sain, l'injection intramusculaire d'extrait postérieur hypophysaire, combinée avec l'injection de diverses solutions salines, n'inhibe pas l'excrétion de l'eau pour éliminer les sels, mais inhibe l'excrétion supplémentaire d'eau ; elle rendrait le rein insensible à l'excès d'eau dans le plasma sanguin.

En résumé, pas plus chez l'animal que chez l'homme normaux, le rôle oligurique de l'extrait postérieur hypophysaire n'est démontré ; pour certains, même, il serait polyurique. Il est fort possible que l'état de l'organisme soit différent chez le sujet sain et le sujet atteint de diabète insipide et qu'on puisse expliquer ainsi les variations d'action sur la diurèse.

III. Mode d'action de l'extrait hypophysaire postérieur dans le diabète insipide. — Il est habituel de considérer actuellement l'action de l'extrait hypophysaire postérieur, soit comme une *action opothérapique capable de suppléer*, de rétablir, ou de stimuler la sécrétion glandulaire de cette partie de l'hypophyse : dès lors, si on admet la théorie hypophysaire de la polyurie insipide, cette thérapeutique en représente la médication spécifique ; soit *comme une action médicamenteuse* relevant des substances artificiellement obtenues, mais douées de propriétés pharmacodynamiques spéciales, en particulier oliguriques : il agirait donc au même titre dans le diabète insipide, dans les diverses polyuries et, pour certains, chez le sujet sain et l'animal. Il n'y aurait plus contradiction entre la théorie infundibulaire et l'action thérapeutique de l'extrait hypophysaire postérieur.

Nous inclinons, quant à nous, à considérer cette action comme opothérapique et spécifique ; les faits cliniques nous ont, en effet, prouvé que *cette substance oligurique, agissant d'une façon remarquable sur la polyurie insipide, ne peut être extraite que de l'hypophyse*, et nous nous proposons de démontrer qu'aucun autre extrait, soit de glandes à sécrétion interne, soit d'un viscère quelconque, qu'aucune substance chimique actuellement isolée, ne présente sur la polyurie insipide commune une action thérapeutique comparable à celle de l'extrait hypophysaire postérieur.

Il nous paraît rationnel de rechercher d'abord *si d'autres extraits opothérapiques* ne sont pas capables de produire les mêmes effets. Comme de nombreux auteurs, nous avons constaté, en particulier dans un cas de diabète insipide intense, l'inaction complète de la plupart des autres extraits : l'injection sous-cutanée d'insuline, d'extrait surrénal, ovarien, testiculaire, hypophysaire total, ne détermine pas de modifications appréciables de la polyurie. Reprenant l'expérience antérieure de Souques, Alajouanine et Dauptain, nous avons injecté chez un sujet, à des jours différents, trois extraits préparés l'un avec le lobe antérieur, le second avec la tige pituitaire, le troisième avec les noyaux ventriculaires (ces divers extraits ont été obligeamment préparés par M. Choay) : leur action fut nulle.

Nous avons recherché si d'*autres méthodes thérapeutiques* peuvent agir sur le syndrome. Ambard et Lux ont préconisé la galactothérapie. En fait, les insuccès de cette méthode dans les diabètes insipides authentiques ne se comptent plus. Nous l'avons vérifié nous-mêmes ; Marcel Labbé et Azerad également. Nous ne retiendrons pas ici les actions discutables obtenues avec la

novocaïne, la pilocarpine, etc., actions dont l'efficacité ne peut être comparée à celle de l'extrait hypophysaire. Les arguments principaux donnés contre la spécificité de l'extrait hypophysaire postérieur, et que nous avons rappelés au début de ce travail, sont les modifications remarquables que peuvent déterminer la ponction lombaire et le traitement spécifique.

En réalité, nous ferons immédiatement remarquer que la question ainsi posée est insuffisamment précisée ; en d'autres termes, il faut distinguer deux groupes de faits :

a. Les diabètes insipides qui réagissent remarquablement à l'extrait hypophysaire postérieur et éventuellement à d'autres causes, telle la ponction lombaire ;

b. Les diabètes insipides qui ne réagissent pas à l'extrait hypophysaire postérieur et qui sont ou ne sont pas modifiés par d'autres médications.

En ce qui concerne les diabètes insipides appartenant au *premier groupe*, le fait que la ponction lombaire ou le traitement antisyphilitique sont capables de faire cesser la polyurie d'une façon transitoire ou définitive, n'autorise pas à nier la spécificité de l'action de l'extrait hypophysaire postérieur. C'est qu'en effet, on s'adresse dans ces cas particuliers de polyurie insipide à deux médications d'ordre très différent : d'une part, à une médication, qu'elle soit substitutive ou médicamenteuse, qu'elle agisse en suppléant ou non à l'insuffisance fonctionnelle d'un système physiologique, qui donne et qui peut seule donner un maximum d'effet — elle demeure donc, à ce titre, spécifique ; — d'autre part, à une médication étiologique qui agit sur la cause déterminant l'altération fonctionnelle ou lésionnelle d'un organe. C'est ainsi que l'action oligurique de la ponction lombaire ne s'observe que dans quelques cas de diabète insipide : ce sont certains de ceux (et non tous) qui s'accompagnent de modifications de tension du liquide céphalo-rachidien. Par ailleurs, le traitement antisyphilitique peut guérir parfois complètement un syndrome de polyurie insipide — mais il s'agit alors de diabète insipide syphilitique. De même, supposant un diabète sucré syphilitique, on pourra faire disparaître transitoirement l'acétonurie, la glycosurie et l'hyperglycémie par le traitement insulinique, mais on guérira peut-être totalement et définitivement le syndrome par le traitement antisyphilitique. On ne saurait nier cependant que, là encore, l'extrait pancréatique a rempli son rôle essentiel dans le diabète sucré, qui est de régulariser le métabolisme des hydrates de carbone.

Quant aux diabètes insipides appartenant au *deuxième groupe*, ils sont, de l'avis de tous les observateurs, exceptionnels. Maranon leur attribue le pourcentage de 5 p. 100. Encore faudrait-il être sûr que, dans ces quelques cas, on a bien pratiqué des injections d'extrait hypophysaire postérieur et non des injections d'extrait total qui, dans nos cas, s'est révélé sans action. D'autre part, il faut que les auteurs qui affirment l'inaction de cet extrait postérieur puissent de même affirmer, c'est-à-dire avoir contrôlé eux-mêmes, que l'injection a bien été faite. Enfin, il faut être certain qu'il s'agit bien d'un diabète insipide, c'est-à-dire que l'épreuve de la restriction liquidienne entraîne la persistance de la polyurie avec une soif intense et un état de malaise qui peut devenir inquiétant si on prolonge l'expérience. Toutes ces conditions satisfaites, il existe donc au plus 5 cas sur 100 de diabètes insipides qui ne sont pas modifiés par l'extrait hypophysaire postérieur. Mais cette constatation n'autorise nullement, à notre avis, à considérer cet extrait comme une substance non spécifique. Il n'est pas démontré, en effet, qu'il n'existe qu'un seul type de polyurie insipide. Nous croyons, quant à nous, que ce syndrome ne relève pas toujours de la même pathogénie et nous avons déjà dit que les résultats de cette épreuve thérapeutique permettaient, dans une certaine mesure, de distinguer deux types de polyurie insipide.

Enfin, nous ne retiendrons pas l'argument spécieux dit des doses extraphysiologiques ; il s'évanouit à la réflexion, si on songe qu'en préparant l'extrait, on ne retire qu'une partie de la substance active contenue au même moment dans la glande. Il n'y a alors aucune comparaison à établir entre la quantité de substance active ainsi récoltée avec toute la glande, quantité correspondant au travail des quelques heures, peut-être des quelques minutes qui précèdent l'ablation de l'hypophyse de l'animal, et la quantité de substance active que le travail glandulaire physiologique sans cesse poursuivi peut déverser dans l'organisme dans un temps donné. On conçoit donc facilement que pour obtenir un effet plus prolongé, il faille injecter deux ou trois unités anatomiques — demi-lobe — dans les vingt-quatre heures.

Mécanisme de l'action des extraits hypophysaires. — Nous serons brefs, car elle est encore du domaine de l'hypothèse. Nous n'insisterons pas sur la théorie qui interprète l'action de l'extrait hypophysaire postérieur comme une action de choc. Il suffira de rappeler, d'une part, qu'en déclenchant un choc en injectant l'extrait hypo-

physaire postérieur dans la veine, la diurèse est nettement plus abondante qu'après injection sous-cutanée, laquelle ne déclenche pas de choc notable. D'autre part, les chocs protéiniques provoqués par l'injection d'albumines diverses, lait en particulier, sont presque toujours sans aucune action sur le syndrome.

D'autres auteurs font porter essentiellement l'activité de l'extrait postérieur hypophysaire sur les capillaires rénaux : ces derniers subiraient une vaso-constriction intense.

On peut s'adresser encore, pour expliquer la rétention d'eau, au pouvoir d'imbibition des tissus, se traduisant, entre autres, par les variations de la tension osmotique des protéines du plasma.

Rioch admet une action spécifique de l'extrait sur la cellule rénale déterminant une dilution secondaire des protéines du sang et une rétention d'eau.

Quel que soit le mécanisme intime de l'action de l'extrait hypophysaire postérieur, cette action si constante, si remarquable, incline à penser qu'elle est bien spéciale à ce syndrome. Si bien qu'en dernière analyse, nous ne pouvons pas *ne pas croire au rôle essentiel de l'hypophyse et de sa partie postérieure dans la pathogénie du diabète insipide humain*, tout au moins dans sa modalité la plus commune. Nous n'ignorons pas la critique de Camus et Roussy et nous la reproduisons même ici : « Nous-mêmes avons insisté à propos de la polyurie sur la différence qu'il y a entre l'injection d'un extrait d'une glande et la sécrétion normale *in vivo* de cette glande, et nous remarquions que, du fait qu'un extrait glandulaire injecté dans les veines fait contracter tel organe à fibres lisses, il ne s'ensuit pas que la glande qui a fourni l'extrait ait comme rôle normal de faire contracter cet organe. Bien des extraits organiques injectés brusquement dans les veines font tomber la pression artérielle, vomir les animaux et rendent le sang incoagulable : il est invraisemblable que le rôle normal des organes qui ont fourni ces extraits soit de maintenir la pression basse et de faire vomir les animaux. » Nous ne croyons pas cependant qu'on puisse appliquer directement ces objections à l'action oligurique de l'extrait de post-hypophyse dans le diabète insipide. Dans ce cas particulier, le problème est tout autre : le syndrome de polyurie insipide est déterminé par une altération portant soit sur l'hypophyse pour les uns, soit sur la région infundibulaire pour les autres, c'est-à-dire à quelques millimètres de la précédente ; or, on extrait de l'hypophyse, et de l'hypophyse postérieure seulement, une substance spécifique qui fait disparaître le syndrome, d'une façon transitoire mais absolue. Il nous paraît que cet argument thérapeutique, dans de telles conditions, n'est pas un argument un peu simpliste et qu'il pèse de quelque poids quand on cherche à établir, en clinique humaine, les rapports qui unissent un syndrome, un viscère et son extrait. Il y a, dans ces faits, un tout qui s'enchaîne et il n'y a pas à assimiler ces constatations à celles citées plus haut, qui se rapportent à des faits sans unité anatomique, physiologique, clinique ; on risque, dans ces conditions, de raisonner par analogie avec des faits qui ne sont pas comparables.

En résumé, nous conclurons :

1° Que *l'extrait hypophysaire postérieur se comporte dans la plupart des cas de diabète insipide comme une médication spécifique.* Les autres médications qui, dans quelques cas, ont pu déterminer des modifications du syndrome, ne sont pas comparables, ni dans la rapidité d'action, ni dans son intensité, à l'extrait de post-hypophyse. On peut même dire que nous possédons, dans notre arsenal thérapeutique, peu de médicaments dont l'activité soit plus surprenante et plus rapide que celle de l'extrait hypophysaire postérieur.

2° Dans quelques cas, un diabète insipide réagissant parfaitement à l'extrait hypophysaire postérieur *peut être modifié de la même façon par la ponction lombaire ou par le traitement syphilitique, soit d'une façon transitoire, soit d'une façon définitive.*

Ces médications, à notre avis, agissent alors comme des médications d'ordre étiologique, capables de rétablir dans des conditions de fonctionnement normal un système physiologique. Elles n'autorisent pas à mettre en doute la spécificité de l'extrait hypophysaire postérieur.

3° Dans quelques cas, 5 p. 100 au maximum, *l'action de l'extrait hypophysaire postérieur est douteuse ou nulle.* Simultanément, d'autres méthodes thérapeutiques peuvent compter des succès. Ces faits, d'ordre exceptionnel, relèvent vraisemblablement d'une pathogénie différente de celle qui régit le diabète insipide dans sa modalité commune.

L'ECZÉMA DU NOURRISSON
ET SON TRAITEMENT (1)

PAR

P. LEREBOULLET
Professeur agrégé à la Faculté de médecine de Paris.

Très commun chez le nourrisson, l'eczéma, quand il est typique, passe par les six stades de rougeur, vésicules, érosion, suintement, croûtes, desquamation. Siégeant surtout à la face et au cuir chevelu, il peut s'étendre aux membres et surtout aux plis de flexion, au thorax, ailleurs encore, mais ne se généralise véritablement qu'avec une faible fréquence. Assez souvent, il s'impétiginise par infection secondaire. Son diagnostic dermatologique est assez facile, aussi est-ce moins sur sa description objective que sur ses causes et son traitement que nous voulons insister ici.

Le *terrain* sur lequel évolue l'eczéma du premier âge est le plus souvent assez spécial : il s'agit de nourrissons florides de souche *neuro-arthritique*, de tempérament nerveux, instable, chez lesquels le prurit prend facilement une intensité pénible, de sorte qu'à l'eczéma s'associent des lésions de grattage. L'eczémateux est souvent aussi fils ou parent d'*asthmatiques*, de migraineux, de sujets atteints de rhume des foins, d'urticaire à répétition, etc.

Aussi bien faut-il regarder l'eczéma moins comme une maladie de la peau que comme une *réaction* de celle-ci à des excitations variées : digestives, microbiennes, physiques, chimiques, etc. Cette réaction cutanée s'apparente de très près aux réactions anaphylactiques et la thérapeutique a profité indiscutablement de cette notion.

L'influence des *dents* a souvent été exagérée par certains auteurs ; il n'en est pas moins vrai que les « feux de dents », si communément décrits, constituent souvent le premier stade d'un eczéma typique. La vaccination semble avoir un rôle analogue et, tout au moins, facilite souvent l'extension des lésions cutanées, si bien que mieux vaut s'en abstenir au cas d'eczéma en évolution active.

Une autre notion domine l'étiologie de l'eczéma du nourrisson : c'est une *maladie de la période de l'allaitement*. Il débute vers la sixième ou la huitième semaine, il prend fin entre le neuvième et le quinzième mois. Mais nous ignorons de quelle façon exacte l'allaitement, et spécialement l'allaitement au sein, le plus souvent en cause, intervient. On a incriminé la teneur excessive en graisses du lait, particulièrement du lait de femme, et l'on doit à MM. Marfan et Turquety l'observation très suggestive d'une nourrice mercenaire à laquelle on confia successivement trois nourrissons qui devinrent eczémateux et dont l'eczéma disparut lorsqu'on changea leur alimentation ; l'examen du lait de cette nourrice montra à trois reprises un excès notable de graisses. Il est vrai que bien des nourrissons ont pu ingérer sans inconvénients un lait contenant un excès de graisses et qu'inversement la teneur excessive en graisses du lait de la mère d'un nourrisson eczémateux est loin d'être constante. Il s'agit donc là d'une cause certaine, mais qui ne se retrouve que dans quelques cas. L'alimentation de la mère, les divers incidents pathologiques qui peuvent survenir chez elle, son nervosisme ont été également incriminés. Lorsque le nourrisson est au lait de vache, on peut invoquer, outre l'excès de graisse, sa mauvaise digestibilité ou son assimilation imparfaite. Ce qui domine, semble-t-il, c'est l'*intolérance au lait*, due au terrain spécial sur lequel évolue l'eczéma, terrain peut-être lié pour une part à certains troubles endocriniens (on a invoqué tour à tour la thyroïde, le pancréas, la surrénale) ; sur ce terrain influent peut-être aussi certaines causes adjuvantes encore mal connues, comme par exemple la photosensibilisation, récemment étudiée à propos d'autres manifestations cutanées, et qui a peut-être son rôle dans le déclenchement de certaines poussées eczémateuses.

On ne doit pas oublier enfin que, pour certains observateurs, le rôle de l'*hérédo-syphilis* est évident, que d'autres admettent l'influence de la *tuberculose*, que les *infections digestives* jouent un rôle certain et fréquent dans l'apparition ou l'exagération des manifestations eczémateuses.

Devant une étiologie encore aussi incertaine et aussi touffue, le traitement ne peut être simple. Sans doute le régime alimentaire a une grosse importance, puisque l'intolérance du lait semble bien la cause essentielle ; mais, à côté de lui, bien des médications peuvent être instituées et le traitement local ne doit pas être négligé, car seul il peut immédiatement soulager.

I. **Régime alimentaire**. — Chez la plupart des nourrissons eczémateux et surtout chez les eczémateux florides, il faut avant tout *réduire l'alimentation lactée*, cause directe des troubles cutanés. On diminue à 300 ou 400 grammes la ration quotidienne de lait ; parfois même, si l'âge de l'enfant est suffisant pour en permettre la suppression, on suspend l'allaitement maternel. Mais il va de soi que cette suspension ne doit

(1) D'après une conférence faite à l'hôpital des Enfants-Malades et recueillie par le Dr Saint Girons.

être conseillée qu'après mûre réflexion et à bon escient. Dans de tels cas, le lait substitué au lait maternel doit être du *lait écrémé*, soit qu'on l'écrème après ébullition, soit qu'on s'adresse à un lait spécial, soit qu'on ait recours plus simplement au lait sec écrémé ou au lait condensé. Surtout, dès que l'âge de l'enfant le permet et assez fréquemment dès le quatrième ou cinquième mois, on doit donner des farines, maltées ou non, à l'eau ou au lait. Si l'enfant a dépassé neuf ou dix mois, il est relativement facile de réduire ainsi l'alimentation lactée.

Pour obvier aux accidents dus à l'ingestion de lait, on peut aussi recourir aux différents *procédés de désensibilisation*. La *peptone*, administrée une demi-heure à une heure avant les repas de l'enfant, quatre à six fois par jour, pendant plusieurs semaines, sous une des formes granulées sous lesquelles elle se présente actuellement, donne assez souvent de bons résultats et n'a aucun inconvénient (Maillet). On n'en peut pas dire autant des *injections sous-cutanées de lait*, qui sont, chez les nourrissons en général et particulièrement chez les eczémateux, susceptibles de provoquer des réactions violentes et qu'on ne peut utiliser qu'avec une grande réserve. L'*autohémothérapie* a été conseillée récemment de divers côtés ; elle aurait donné des résultats intéressants, de même que les injections de sang maternel. Il s'agit là de méthodes à l'étude qui ne sauraient être recommandées dès maintenant systématiquement.

II. Traitement général. — On a mis en œuvre, contre l'eczéma du nourrisson, des médications assez disparates qui, toutes, comptent quelques succès. Devant une affection aussi tenace et parfois aussi désespérante, il faut savoir recourir à tous les moyens d'action.

Les uns agissent *en facilitant la digestion* et peut-être l'assimilation des graisses, tels le suc gastrique de porc et les diverses préparations à base de pepsine ou de maltine, la papaïne, l'extrait de pancréas, récemment préconisé par Rueda. Quant à l'*insuline*, dont l'action sur les troubles de nutrition et spécialement sur certains états d'hypothrepsie est parfois si nette, elle ne peut être ici maniée qu'avec prudence : elle n'a donné que bien peu de résultats favorables et ses effets parfois observés sur la peau (érythrodermie insulinienne) invitent à une très grande réserve dans son emploi.

On peut viser aussi à *stimuler les fonctions hépatiques* manifestement troublées chez certains eczémateux présentant un gros foie et des accidents digestifs : le calomel à très petites doses (un demi-centigramme à un centigramme), l'extrait hépatique, l'eau bicarbonatée, citratée et sulfatée administrée à petites doses, répondent à ces indications.

On est souvent frappé de l'état nerveux des nourrissons eczémateux, des signes avérés ou discrets de spasmophilie qu'ils présentent ; il est indiqué d'agir sur l'état nerveux, d'user dans ce but des préparations à base de *chlorure de calcium* :

Chlorure de calcium anhydre		6 grammes.
Sirop de limons	ãã 60	—
— de fleurs d'oranger		
Alcoolature de citron..................		1 gramme.

Trois à quatre cuillerées à café par jour.

et, si le prurit et l'insomnie sont marqués, des petites doses de *gardénal* (un à trois comprimés d'un centigramme par jour). Ce dernier médicament paraît, à ces doses, inoffensif et rend de grands services.

Il n'est pas inutile de recourir à la *médication endocrinienne*, qu'on ait relevé chez le nourrisson une tare thyroïdienne ou autre, qu'on cherche surtout les effets symptomatiques des extraits glandulaires ; nous avons dit plus haut les effets attribués aux extraits pancréatiques ou hépatiques ; on peut de même employer par périodes l'*opothérapie thyroïdienne* (un demi à un centigramme pendant cinq à dix jours), l'*adrénaline* (V à X gouttes trois fois par jour) ou l'*extrait surrénal*, l'*extrait thymique*, etc.

Quant au *mercure* ou à l'*arsenic*, ils ne doivent être employés qu'à bon escient, quand l'hérédo-syphilis apparaît probable, sinon certaine. Il faut alors préférer aux frictions mercurielles, souvent mal tolérées par la peau, le lactate de mercure au millième, administré *per os*, ou la poudre grise. Parmi les préparations arsenicales, si les injections sous-cutanées sont parfois bien supportées, elles peuvent entraîner des réactions qui doivent leur faire préférer les préparations administrées par voie digestive, telles que le stovarsol à petites doses ou le tréparsol.

On a conseillé, ici comme dans tant d'autres cas, les *rayons ultra-violets*, et leur usage amène quelquefois des résultats favorables ; d'autres fois, ils exaspèrent plutôt le prurit et les réactions cutanées, et il ne faut les utiliser qu'avec prudence et lente progression.

Rappelons enfin cette notion essentielle et encore trop souvent méconnue, qu'*il ne faut jamais hospitaliser un nourrisson eczémateux*, sauf cas de force majeure, l'hospitalisation, dans les conditions actuelles de nos salles, exposant l'enfant à une mort rapide avec hyperthermie consi-

dérable et accidents nerveux (Hutinel et Rivet, Marfan, Hudelo et Louet), qui semble moins le fait d'une septicémie suraiguë que d'une réaction d'ordre anaphylactique. Encore mal expliqués, ces accidents, qui, même alors qu'ils ne sont pas mortels, sont toujours gravement impressionnants, s'opposent à tout séjour prolongé des nourrissons dans nos services et par suite à toute étude précise de leur nutrition.

On a recommandé chez les nourrissons, lorsque les circonstances le permettent, certaines *cures hydro-minérales*, notamment Luchon, Uriage, dans les formes turpides ; Saint-Gervais dans les formes irritables. Les injections sous-cutanées d'eau d'Uriage ont donné à L. Tixier des résultats intéressants. La *mer* est souvent assez mal supportée par les nourrissons spasmophiles et eczémateux; il est des cas pourtant où elle a amené une amélioration de l'eczéma, et M. Aviragnet a insisté récemment sur ses bons effets ; s'il convient parfois de l'essayer, il ne faut pas prolonger le séjour de l'enfant, au cas de nouvelle poussée eczémateuse ; rappelons à ce propos les inconvénients certains et l'action limitée des *injections d'eau de mer* dans ces cas, dont on a parfois abusé. L'*altitude* paraît, à tous égards, un moyen excellent de modifier et la nutrition de l'enfant, et les réactions cutanées. M. Marfan a montré les résultats qu'on en obtient, pourvu qu'on s'adresse à des stations suffisamment élevées (1 000 à 1 500 mètres). Malheureusement, trop souvent des obstacles de tout ordre s'opposent à la réalisation de cette cure.

III. **Traitement local.** — Il faut éviter à l'eczémateux les bains, les lavages, les pommades irritantes.

Dans bien des cas, il faut tout d'abord **faire tomber les croûtes**, liées plus ou moins à une impétiginisation secondaire, au moyen de cataplasmes de fécule de pomme de terre, de pansements humides, de vaseline. Sur la surface ainsi décapée, on doit appliquer des topiques appropriés à l'état des lésions.

Si l'eczéma est très irrité, le mieux est de recourir simplement aux *poudres*, comme dans les deux formules suivantes :

Talc	75 grammes.
Oxyde de zinc	25 —

Talc	ãã 20 grammes.
Oxyde de zinc	
Sous-nitrate de bismuth	
Poudre de lycopode	
Acide salicylique	1 gramme.

(COMBY).

Si la lésion est moins irritée, on peut recourir aux pâtes, et la plus pratique de beaucoup paraît être la *pâte à l'eau* de Darier, qui nous a constamment donné d'excellents résultats :

Talc (ou carbonate de chaux)	ãã 10 grammes.
Oxyde de zinc	
Glycérine pure	
Eau distillée	

(DARIER).

ou encore :

Talc	ãã 25 grammes.
Oxyde de zinc	
Glycérine	
Alcool	ãã 12gr,50
Eau distillée	

(FEER).

Un peu plus tard, ou d'emblée dans certains eczémas torpides, on peut recourir aux substances modifiantes comme le *goudron de houille*, l'*ichtyol*, mais *à faibles doses*, en employant telle ou telle pommade spécialisée, ou encore celle-ci :

Goudron de houille pur et lavé	0gr,60
Oxyde de zinc	ãã 5 grammes.
Lanoline	
Vaseline	25 —

Dans l'eczéma sec, kératosique, l'acide salicylique est souvent utile, qu'on en ajoute à faible dose à la pâte de Darier (1 à 2 p. 100), qu'on prescrive la pâte suivante :

Acide salicylique	1 gramme.
Lanoline	ãã 25 grammes.
Vaseline	
Oxyde de zinc	

L'**eczéma impétigineux** infecté se traite comme les pyodermites, dont nous parlerons dans un autre entretien ; les applications de *bleu de méthylène*, notamment, peuvent rendre des services, après lavage à l'*eau d'Alibour* étendue. On peut aussi employer l'iode selon la formule :

Iode	0gr,50
Xylol	10 grammes.
Vaseline	100 —

(TIXIER).

Les **eczémas suintants** sont utilement modifiés par les attouchements avec une solution de *nitrate d'argent au centième ou au deux-centième*, dont l'application sera suivie de celle d'une pâte calmante.

Quand le prurit est particulièrement intense,

il est bon de chercher à l'atténuer par des lotions vinaigrées ou alcoolisées faibles, ou encore par une onction à l'alcool faiblement mentholé ou thymolé (0gr25 par 100 grammes), selon le conseil de Feer.

Le traitement local doit, du reste, être conduit avec prudence; assez fréquemment modifié selon les réactions individuelles.

L'amélioration ne peut être que lente et il ne faut pas chercher une transformation trop rapide, susceptible de provoquer des accidents sérieux. Les accidents aigus observés à la suite de l'hospitalisation, ceux qui parfois ont été consécutifs à certaines médications hypodermiques, ceux qui peuvent notamment succéder aux injections de sérum de cheval, doivent rendre extrêmement prudent dans la cure locale et générale de l'eczéma du nourrisson. Il faut se rappeler le rôle capital du régime alimentaire, de la réduction ou de la suppression de l'allaitement et savoir qu'avec de patience, en variant les médications générales, en adaptant à chaque cas le traitement local, on arrive heureusement, dans la grande majorité des cas, à améliorer les nourrissons eczémateux et à leur faire passer, sans incidents sérieux, la période de quelques mois qui les sépare de la disparition naturelle de l'eczéma.

ACTUALITÉS MÉDICALES

Les hypertendus à tension maxima variable.

Si la plupart des hypertendus ont une hypertension stable destinée à assurer une circulation suffisante à des organes devenus malades ou à des vaisseaux devenus scléreux, certains hypertendus chroniques se font remarquer par la variabilité du chiffre de leur tension maxima.

L'étude de la pulsation artérielle chez ces hypertendus variables a permis à BARBIER et JOSSERAND (*Le Journal de médecine de Lyon*, 20 janvier 1928) de constater que les crises hypertensives sont réalisées par la constitution d'une sorte de « clocher de surtension » au-dessus de la base stable de la pression maxima habituelle ; le pouls prend alors le caractère du pouls anacrote.

Ces « clochers » constituent des phénomènes instables, variables d'un jour à l'autre. Ainsi se trouvent, pour les auteurs, expliqués trois ordres de faits cliniques :

1° Les crises passagères de surtension au cours des hypertensions modérées ;

2° Les crises d'hypotension relative chez certains grands hypertendus chroniques ;

3° Les alternatives de surtension et de tension modérée dans la première phase de certaines hypertensions progressives.

P. BLAMOUTIER.

Les endocardites infectieuses des valvules sigmoïdes de l'artère pulmonaire.

La localisation des endocardites infectieuses sur les valvules sigmoïdes de l'artère pulmonaire s'accompagne d'un certain nombre de caractères anatomo-cliniques que précisent LANGERON et GARDÈRE (*Le Journal de médecine de Lyon*, 5 décembre 1927).

Elles sont très rares : puerpéralité, pneumonie, gonococcie, grippe sont les principales conditions étiologiques ; streptocoque, pneumocoque, gonocoque, staphylocoque, les agents rencontrés par ordre de fréquence.

Elles sont plus ulcéro-végétantes que végétantes ; on n'y rencontre pas la forme anatomo-clinique de l'endocardite chronique maligne, même si les lésions sont greffées sur une cardiopathie préexistante. Les infarctus du poumon, la néphrite épithéliale aiguë sont rencontrés dans 50 p. 100 des cas environ.

Au point de vue clinique, il s'agit d'états infectieux graves, à évolution rapidement mortelle, éveillant l'idée de septicémies médicales, souvent avec des signes de néphrite aiguë. Les signes physiques manquent dans le tiers des cas. On peut quelquefois avoir un souffle systolique présentant les caractères du souffle de rétrécissement pulmonaire, mais, souvent aussi, ne se distinguant en rien du souffle anémique ou de celui du rétrécissement aortique, ou bien un souffle diastolique, ou même un double souffle que rien ne permet de différencier de celui de l'insuffisance aortique.

P. BLAMOUTIER.

Fuso-spirochétose bronchique.

Dans le numéro d'octobre 1927 de la *Revue médicale française*, MM. les Drs P. LAFOSSE et J. LANGLE insistent sur la fréquence de la fuso-spirochétose bronchique. Ils en ont observé 53 cas en quatre ans et publient les plus caractéristiques de ces observations.

La fuso-spirochétose se présente cliniquement comme une trachéo-bronchite tenace, récidivant chaque hiver mais d'allure bénigne. L'état général est peu touché, la fétidité des crachats et les hémoptysies sont possibles mais exceptionnelles.

L'absence de bacille de Koch à des examens répétés commande la recherche de la symbiose fuso-spirillaire de Vincent. L'association de ces deux éléments paraît en effet constante, mais ils sont en proportion extrêmement variable d'un malade à l'autre.

Les auteurs ont, dans tous ces cas, pratiqué un traitement arsenical ; ce traitement a toujours été suivi d'amélioration, mais les troubles ont fréquemment récidivé au bout de quelques semaines ou mois. La préparation arsenicale la plus active varie suivant le malade; il est par conséquent presque toujours nécessaire de tâtonner ; les plus efficaces paraissent être le stovarsol et le tréparsol par voie buccale.

J. VESLOT.

Le Gérant : J.-B. BAILLIÈRE 5760-28. — CORBEIL. IMPRIMERIE CRÉTÉ.

notons le plus fort abaissement. L'élimination des sels biliaires s'effectue ensuite dans des limites plus ou moins perceptibles, si l'on en juge par l'allure des courbes que nous avons établies.

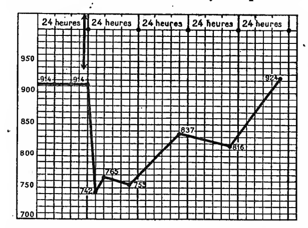
A cet égard on peut distinguer deux types d'élimination :

1° *L'élimination brusque, immédiate et de courte durée :* au bout de quatre à huit heures nous retrouvons sensiblement la même tension superficielle qu'avant l'expérience ; la courbe n° 1 en témoigne.

Tout se passe chez l'homme comme au cours de l'expérience publiée en 1921 par Chabrol et Bénard (1) : chez un chien de 10 kilogrammes ayant reçu 1 gramme de sels biliaires dans les veines, la cholurie saline se révèle par une tension superficielle de 700 vers la première heure, abaissement tout passager d'ailleurs, puisqu'à la deuxième heure le chiffre de la tension est remonté aux environs de 850. M. Bariéty (2) dans sa thèse a rapporté des observations du même ordre.

2° *Le second type d'élimination est brusque et immédiat* lui aussi, mais *par contre plus prolongé,* la tension restant basse pendant 72 à 96 heures.

Dans quelles conditions observe-t-on ces éliminations prolongées? Ici deux facteurs semblent intervenir. C'est d'abord la dose injectée qui atteignait 4 grammes chez l'une de nos malades dont le poids était de l'ordre de 55 kilogrammes. C'est aussi l'influence d'un facteur hépatique, d'une cirrhose veineuse avec ou sans ascite, comme on peut en juger par notre courbe n° 2.



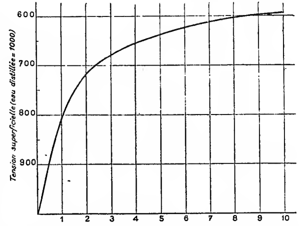
Élimination prolongée des sels biliaires chez un hépatique ayant reçu 3 gr. de sels en injection intraveineuse (fig. 2).

Notons d'ailleurs que, quel que soit leur rythme rapide ou prolongé, ces excrétions atteignent toujours leur maximum dans les quatre premières heures qui suivent l'injection.

(1) CHABROL et BÉNARD, Les ictères. *Actualités médicales,* Baillière, 1921.

(2) BARIÉTY, Des sels biliaires. Thèse de Paris, Arnette, 1927.

Pouvons-nous avoir un aperçu de la quantité de sels biliaires qui sont ainsi éliminés? Si l'on se reporte à la courbe publiée en 1921 par MM. Chabrol et Bénard, courbe montrant les variations de la tension superficielle que donnent des teneurs variables de glycotaurocholate de soude en solution dans de l'eau distillée, ce serait à 2 grammes de sels biliaires par litre que correspondraient les plus forts abaissements de tension superficielle que nous avons enregistrés. Mais on connaît, depuis les observations déjà anciennes de Billard et Dieulafé, de Gouget, de Lyon-Caen, le rôle dénivelant que joue le chlorure de sodium aux côtés des sels biliaires. Il semble donc logique d'apporter à nos dosages stalagmométriques la correction d'une autre courbe, montrant celle-là les variations de la tension superficielle d'une urine suivant la quantité de chlorure de sodium qui s'y trouve renfermée. En faisant état des correctifs proposés par M. Doumer et par M. Bariéty dans leurs thèses, nous avons pu calculer qu'un abaissement de la tension superficielle des urines à 847 correspondait chez l'un de nos malades à une quantité bien minime de sels biliaires, 0gr,10 par litre tout au plus. Dans ces conditions, on ne saurait s'étonner que la réaction de Meillère, dont



Courbe montrant la tension superficielle de différentes solutions de glycocholate de soude dans de l'eau distillée (fig. 3).

la limite de sensibilité est précisément de 0gr,10 par litre, soit impuissante à mettre en évidence le noyau cholalique dans les échantillons d'urines qui donnent chez le même sujet des tensions comprises entre 850 et 950.

De tous ces faits, nous retiendrons le contraste qui existe entre la forte dose des sels biliaires que nous avons injectés et le faible degré de l'élimination apparente de ces éléments dans les urines durant le nycthémère consécutif.

***

Tout en étudiant l'excrétion des sels biliaires, nous avons recherché si la cholémie saline expérimentale ne modifiait pas l'évolution de la cholémie pigmentaire physiologique.

Chez certains sujets, la coloration du sérum sanguin resta sensiblement la même avant et après l'injection, des prélèvements de sérum ayant été pratiqués à la quatrième heure, à la huitième et à la vingt-quatrième. Il s'agissait d'adultes normaux sans aucun antécédent hépatique, qui avaient reçu dans leurs veines une quantité de sels de l'ordre de 2 grammes.

D'autres au contraire présentèrent nettement une accentuation de leur cholémie pigmentaire à la suite de l'injection intraveineuse de sels. Leur sérum, jaune pâle avant la piqûre, offrait quatre heures plus tard une teinte jaune-citron, voire même jaune d'or. A quels groupes de malades ces sujets appartenaient-ils? Certains avaient un foie sensiblement normal, à en juger par la palpation et la recherche des petits signes de l'insuffisance hépatique. Ils avaient reçu une dose assez considérable de sels, 3 à 4 grammes. Certains paraissaient nettement atteints d'une affection du foie. Parmi eux prend place la cirrhotique âgée de trente-cinq ans dont nous avons rapporté plus haut la courbe d'élimination des sels. Ici encore ce fut au bout de quatre heures que nous vîmes s'accroître la teneur du sérum en pigments biliaires. Voici les chiffres de l'un de nos malades :

Avant l'injection : cholémie de 1/30 000.

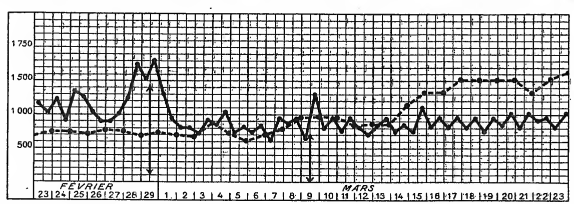
Quatre heures après l'injection : cholémie de 1/20 000.

Dix-huit heures après l'injection, cholémie de 1/25 000.

Chez plusieurs de ces sujets l'apparition de la cholémie pigmentaire eut son reflet dans le bocal d'urines sous les traits d'une urobilinurie passagère assez accentuée.

Un point intéressant est la genèse de cette cholémie pigmentaire. Pour l'expliquer, on peut soulever deux hypothèses qui sont d'ailleurs parfaitement conciliables.

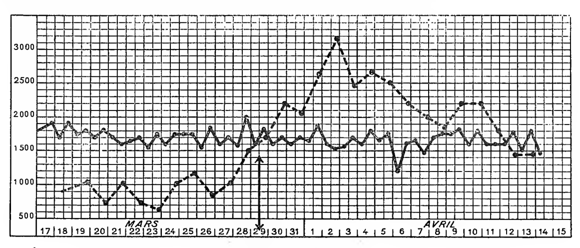
Les sels biliaires ne provoquent-ils point chez certains sujets une hépatite toxique, comparable à celle du salvarsan ou du chloroforme, et ne peuvent-ils pas, à l'exemple de ces poisons du foie, mettre en évidence une débilité hépatique jusque-là latente, qui se révélerait grâce à l'apparition temporaire de la bilirubinémie? Il est logique de le penser. Mais on ne doit pas oublier également que les sels biliaires ont une action hémolytique qui s'exerce à un degré variable quand on les injecte au contact des globules sanguins. Au début de nos recherches, nous avons pu reconnaître qu'une dilution de sels biliaires à 1 p. 100 dans de l'eau physiologique déterminait *in vitro* une destruction des hématies totale et très rapide. Le degré et la rapidité de cette hémolyse diffèrent naturellement lorsqu'il s'agit de solutions plus faibles. Approximativement, il semble qu'une masse sanguine renfermant 0gr,50 p. 1 000 de sels biliaires se trouve à la limite des dilutions expérimentales que l'on peut réaliser *in vivo* sans grand inconvénient. Nous n'avons pas dépassé la dose de 4 grammes chez l'homme. Deux malades ayant reçu 3 grammes ont présenté une hémoglobinémie très légère et même de l'hémoglobinurie dans le premier échantillon d'urines. Cette hémoglobinurie n'a pas eu de lendemain et n'a pas laissé d'albuminurie à sa suite. Les hémoglobinémies ne sont-elles pas plus fréquentes que le simple examen du sérum à l'œil nu le laisserait supposer? Nous devons nous le demander en constatant que l'injection des sels biliaires a réalisé chez deux de nos sujets une albuminurie



Urines et température.
Injections intraveineuses de 2 grammes de sels biliaires chez un ictérique de quatre-vingt-cinq ans. La première injection a été pratiquée lors d'une poussée fébrile (fig. 4).

passagère ; mais ici encore nous devons constater que cette « globinurie » n'a point persisté au delà de huit heures.

A la lumière de ces faits, il est légitime de penser que c'est par le mécanisme de l'hémoglobinémie que l'injection de sels biliaires peut déclencher une cholémie pigmentaire transitoire. Il va de soi que cette dernière sera dans une large mesure conditionnée par l'état fonctionnel de l'émonctoire hépatique. Tout semble se passer en définitive comme sur le chien porteur d'une fistule biliaire auquel on a injecté dans les veines une solution d'hémoglobine. La cholémie n'apparaît chez cet animal que lorsque le drainage biliaire est défectueux. Les expériences que l'un de nous a poursuivies jadis avec MM. Gilbert et Bénard ont pu nous en convaincre, tandis qu'employant tour à tour le chloroforme, le phosphore et la toluylènediamine, nous pouvions reconnaître et graduer en quelque sorte la part de l'émonctoire hépatique aux côtés de l'hémoglobinémie.



Urines et température.
Injections intraveineuses de 2 grammes de sels biliaires chez un alcoolique ictérique (fig. 5).

***

Ayant étudié sur le terrain physiologique la cholémie saline et la cholémie pigmentaire consécutives aux injections intraveineuses de sels biliaires, il nous reste à résoudre une dernière question : l'injection de ces substances entraîne-t-elle des manifestations cliniques?

Il est un symptôme assez fréquent et directement en rapport avec la dose injectée. Nous voulons parler de la *réaction fébrile*, très légère, quelquefois précédée de frissons, qui s'est traduite six fois sur nos 16 malades. Ce malaise a toujours été de très courte durée. On verra même par la courbe ci-jointe (courbe n° 4) qu'une injection intraveineuse pratiquée chez un ictérique de quatre-vingt-cinq ans lors d'une poussée fébrile, n'a pas entravé la défervescence qui, par une curieuse coïncidence, s'est effectuée le lendemain même de l'injection. Nous pensons qu'il y a lieu d'envisager la réaction fébrile comme un phénomène de choc protéolytique et nous pouvons en chercher la genèse dans l'hémoglobinémie plus ou moins latente dont les sels biliaires sont directement responsables.

Mais deux questions beaucoup plus intéressantes sont celles qui touchent aux relations du prurit et de la bradycardie avec les injections salines expérimentales.

On se rappelle les données classiques. Nul ne met en doute aujourd'hui que le prurit et la bradycardie des ictériques soient sous l'étroite dépendance de leur cholémie saline. Que nous enseignent à cet égard nos faits expérimentaux?

En ce qui concerne la *bradycardie*, chez tous nos malades nous avons recherché les variations du pouls avant et après l'injection, immédiatement après les piqûres aussi bien qu'une demi-heure, deux heures ou quatre heures après, et *jamais nous n'avons noté de ralentissement appréciable du pouls*. Quelquefois même, durant plusieurs minutes après l'injection, nous avons observé une légère tachycardie. La tension artérielle ne nous a point paru modifiée. Déjà en 1921, MM. Gilbert, Chabrol et Bénard avaient pu constater qu'il n'existait point chez les hépatiques de relation constante entre le nombre des pulsations et la cholémie saline jugée indirectement par l'abaissement de la tension superficielle des urines.

La notion de la bradycardie ictérique repose, comme on le sait, sur les expériences de Röhrig

qui injectait à des lapins des sels biliaires par voie intraveineuse, tout en notant à l'aide du stéthoscope le rythme de leurs battements cardiaques. Or, comme l'a montré fort bien M. Bariéty dans sa thèse, il semble que les bradycardies de Röhrig correspondent à des chocs bulbaires faciles à réaliser chez l'animal en injectant dans leurs veines des doses considérables de substances nocives, quelle que soit leur nature. Si l'on injecte au lapin des doses de sels moins élevées, de l'ordre de $0^{gr},10$ par kilogramme, ce qui correspond, toutes proportions gardées, à une cholémie saline fort appréciable, la bradycardie n'apparaît pas. En restant sur le terrain humain, nous avons pu constater qu'une cholémie saline expérimentale passagère, très supérieure à celle que déterminent chez l'homme les plus grands ictères par rétention, ne suffit pas, pendant les quelques heures où elle est décelable, à déterminer le ralentissement du pouls.

Les mêmes constatations s'appliquent au *prurit*. Une fois seulement sur 16 malades l'injection de sels biliaires a provoqué des démangeaisons. Encore s'agissait-il d'un ictérique qui avait eu un très léger prurit la veille de la piqûre et qui, aussitôt après l'injection, accusa des démangeaisons assez vives.

On nous fera remarquer que l'élimination quasi complète des sels biliaires dans les urines quatre heures après la piqûre ne permet pas chez les sujets normaux d'assister à l'éclosion de ces phénomènes et que la condition première du prurit ictérique réside précisément dans l'imprégnation chronique des tissus par les éléments de la bile. Le fait est possible, mais quelle est la part des autres éléments de la bile aux côtés des sels biliaires? Nous avons injecté ces derniers sous différentes formes, purs ou associés aux pigments, et il ne nous a pas semblé que l'adjonction de telle ou telle substance ait fait apparaître le prurit et la bradycardie dans ces courtes intoxications expérimentales.

Dans ce chapitre consacré au prurit, nous croyons devoir relater une observation assez curieuse: la disparition rapide d'une éruption chronique vésiculo-érythémateuse à la suite d'une injection de sels biliaires, chez une vieille malade d'Ivry qui souffrait depuis plusieurs mois d'un prurit particulièrement tenace. Doit-on expliquer cette coïncidence en faisant intervenir le choc protéinique? Faut-il attribuer ce succès à l'auto-hémothérapie intraveineuse que l'hémolyse des sels biliaires a pu réaliser? Nous rapportons cette observation à titre documentaire.

***

Les faits que nous venons d'exposer nous permettent d'envisager des conclusions pratiques dont pourraient bénéficier à la fois le diagnostic et la thérapeutique.

En ce qui concerne le *diagnostic des affections hépatiques*, nous croyons que l'épreuve de la cholémie saline expérimentale offre un double intérêt.

Elle peut nous traduire, par la prolongation de la courbe de l'abaissement de la tension superficielle des urines, le mauvais état fonctionnel de l'émonctoire hépatique, et cela d'une façon très simple, puisqu'il suffit de mesurer cette tension au moyen du compte-gouttes de Duclaux pendant trois ou quatre jours avant et après la piqûre, sur le bocal d'urines de vingt-quatre heures (1).

Mais l'épreuve de la cholémie saline nous permet également de juger de la valeur de l'émonctoire biliaire grâce à l'apparition de la cholémie pigmentaire qui, nous l'avons vu, subit une recrudescence quatre heures après l'injection chez les sujets dont le foie est en déficit fonctionnel. Resterait à indiquer la dose de sels biliaires qu'il convient d'injecter pour réaliser cette « épreuve de la cholémie provoquée ». Nous pensons que cette dose doit être comprise entre 2 et 3 grammes, sans pouvoir malheureusement fournir de précisions absolues à cet égard, étant données les impuretés et la variabilité du produit que les chimistes nous livrent dans le commerce sous le nom de sels biliaires.

Dans le domaine thérapeutique, l'injection expérimentale de sels biliaires laisse entrevoir différents horizons.

Elle se rattache à l'étude des chocs protéiniques, à celle de l'autohémothérapie par hémolyse intraveineuse dont l'un de nous avec M. Tzanck a déjà signalé l'intérêt.

Nous savons d'autre part, grâce à des expériences déjà anciennes confirmées récemment par Foster, Wipple et Hooper, que les sels biliaires sont des cholagogues, et peut-être n'est-il pas illogique de les injecter à ce titre au cours de l'ictère catarrhal, dont on a préconisé par ailleurs la thérapeutique au moyen du choc protéinique. On verra tout au

(1) Cette épreuve est inutile chez les sujets dont la tension superficielle des urines est inférieure au chiffre de 850. La statistique de MM. Gilbert, Chabrol et Bénard montre en effet que les urines ayant une tension inférieure à ce chiffre répondent dans 90 p. 100 des cas à une affection du foie ou des voies biliaires.

moins, par deux des courbes annexées à cet article, que cette injection est parfaitement inoffensive: Elle n'a pas entravé la polyurie critique chez un ictérique qui présentait par ailleurs une cirrhose alcoolique du foie nettement décelable au palper (voy. courbe n° 5). Elle a coïncidé avec la défervescence et la disparition de l'ictère chez un vieillard de quatre-vingt-cinq ans.

Certaines infections ictérigènes ne sont-elles point particulièrement justiciables de cette thérapeutique? On peut se le demander, connaissant l'action bactéricide des sels biliaires vis-à-vis du pneumocoque et du spirochète de Inada et Ido.

Comme on le voit, bien des problèmes se rattachent à cette étude dont nous avons voulu indiquer aujourd'hui les bases physiologiques, en restant uniquement sur le terrain des faits.

LA SYPHILIS DU FOIE
ÉTUDE CLINIQUE

PAR

le Dr Humbert BOUCHER

Professeur à l'École de médecine de Grenoble.
Médecin consultant à Vichy.

Nous ne saurions avoir la prétention, dans un article de journal, d'étudier complètement la syphilis du foie. Les constatations nécropsiques nous font en effet défaut. Mais, en suivant la méthode si féconde, qui consiste à raviver par des exemples les souvenirs du médecin praticien, nous chercherons à exposer d'une façon pratique la question de la syphilis hépatique. Nous montrerons sa grande variété d'aspects cliniques, ses possibilités de diagnostic, son pronostic parfois bénin, sa curabilité éventuelle. Deux grands facteurs nous ont aidé dans cette étude : l'habitude de la bactériologie, et la pratique thermale.

Nos traités de pathologie, écrits d'après des observations hospitalières, ne peuvent guère nous enseigner que les périodes terminales des maladies chroniques. Seule la policlinique nous permet de suivre leurs diverses formes, leur longue évolution. Et la ville d'eaux n'est-elle pas le type de la policlinique? La syphilis du foie n'échappe donc point aux difficultés d'observation. Et c'est avec raison que Grenet, Levent et Pelissier écrivent dans leur livre (1) des *Syphilis viscérales tardives* : « Toutes ces lésions (de cirrhose) semblent celles d'une période déjà avancée et laissent mal apprécier la part des lésions du parenchyme dans la syphilis hépatique. C'est ce qui rend d'autant plus intéressant le problème des hépatites spécifiques. Il est mal élucidé encore, faute d'éléments cliniques ; c'est surtout de l'existence des ictères de la période tertiaire qu'on déduit son existence. »

(1) Les syphilis viscérales tardives. Masson, 1927.

Dans un article (2) précédent, nous faisions déjà ressortir les difficultés du diagnostic de la maladie, et nous écrivions notamment : « Il faut penser souvent à la syphilis du foie, car les symptômes cliniques n'ont rien de caractéristique. Son champ s'est beaucoup accru, depuis que la réaction de Wassermann a permis de la révéler. »

Les observations suivantes vont nous aider à élucider la question de la syphilis hépatique clinique. La lecture de la plupart d'entre elles nous révèle nettement d'autres signes et symptômes de syphilis, qui orientent vers le diagnostic.

A. **Forme de début.** — Le symptôme cardinal est l'asthénie, avec démoralisation, incapacité de travail, de fixation de l'attention. L'état général, non précaire, n'oblige pas à l'alitement. Plus rarement une glycosurie légère fait remonter au diagnostic d'hépatite spécifique.

OBSERVATION I. — M. E..., quarante et un ans. Dengue en 1917. Très surmené en 1925. En janvier 1926, grippe à convalescence longue, pénible. En mai, son rhume des foins annuel est traité par des injections de lait : il en guérit. Depuis, fatigue intense, amaigrissement considérable, insomnie en raison de secousses musculaires, selles généralement diarrhéiques, incapacité de fixer l'attention, démoralisation, force musculaire très diminuée, l'appétit déficient, très capricieux. Les urines analysées le 1er juillet indiquent au litre : urée 14 grammes, chlorures 7 grammes, glucose 4gr,83.

Le malade arrive à Vichy le 5 juillet 1926. Sujet musclé, bien découplé, mais maigre: 66 kilogrammes pour 1m,74 de taille. Foie et rate douloureux et consistants, ne dépassant pas le rebord costal. Plexus solaire et vésicule biliaire légèrement sensibles à la pression. Inégalité pupillaire. Signe d'Argyll-Robertson, réflexes rotulien, achilléen, oculo-cardiaque, nuls. Hémoglobine 0,80.

La première semaine de traitement thermal n'ayant amené aucune amélioration, nous pratiquons l'analyse du sang ; elle indique : urée 0gr,56, Wassermann positif. Les injections de cyanure d'hydrargyre sont alors ajoutées à la cure thermale, par séries de trois jours. Dès la fin de la première série, les fonctions digestives se régularisent, la boulimie de Vichy apparaît. Le 30 juillet, le malade a repris 3 kilogrammes de poids, sa rate n'est plus percutable, son foie est indolent au palper ; il est heureux de ne plus sentir sa lassitude.

OBS. II. — M. Z..., quarante ans. Syphilis en 1915 Depuis 1925, fatigue générale, inaptitude au travail et à l'effort, qui le gêne fortement dans son métier d'entre-

(2) H. BOUCHER, L'analyse comparée du sang et de l'urine dans les troubles de la nutrition (*Monde médical*, 1er octobre 1925).

preneur ; vers 18 heures, ineapaeité de penser, de faire un mouvement ; appétit faible, eonstipation persistante. En 1926, première eure à Vichy, à la suite de laquelle l'asthénie augmente. En fin 26, traitement antisyphilitique, qui négative le Wassermann.

Retour à Viehy en juin 1927. Etat général satisfaisant malgré l'atonie intestinale et la fatigue. Foie dépasse le rebord eostal de deux travers de doigt. Inégalité pupillaire. A la fin de la première semaine du traitement thermal, le foie revient à ses dimensions uormales. Une série de symptômes nouveaux, taehycardie, dyspnée, diarrhée bilieuse avee gaz, sudation, nous oblige à ajouter le suppargyre à l'eau de Viehy. Le malade peut alors eonduire sa eure à bonne fin.

OBS. III. — M. U..., treute-sept ans. A vingt et un ans, fièvre typhoïde. A fait toute la guerre. En 1918, grippe. En 1919, furonculose grave, dit-il. Depuis, langue toujours saburrale, eonstipation. Fort amaigrissement en 1923. Bien qu'ayant repris du poids depuis cette date, M. U... remplit diffieilement ses fonetions de professeur : tout travail intelleetuel lui est devenu fatigant ; le sommeil est cependant bon, pas de eéphalée. En novembre 1926, diarrhée salutaire ayant duré quinze jours. A partir de 1927, le travail physique devient pénible. Aussi le malade demande un eongé et vient passer à Viehy les einq mois de la saison thermale.

A son arrivée en mai, nous notons les signes suivants : foie dépasse le rebord costal de trois travers de doigt, abdomen musclé et tendu, sans aueun point douloureux. Réflexes normaux. Tension artérielle de 6-12. Wassermann et Hecht-Weinberg positifs. La radioseopie du tube digestif montre un certain degré de ptose : angle sous-hépatique du côlon très aigu, anse eolique transverse droite reposant sur le eôlon ascendant et le eæeum, qu'elle comprime en partie.

La première saison thermale dure jusqu'au 4 juin. Sous son influeuee, le foie reprend ses limites normales, la constipation s'exagère. Comme l'asthénie persiste, nous preserivons vingt suppositoires mercuriels et 30 grammes d'iodure de potassium. Aucun résultat. Le malade devient sombre, coléreux, vindieatif, a de brusques sautes d'humeur ; le tabae provoque chez lui du tremblement. Néanmoins l'état général ne s'altère pas. Un traitement de seize injeetions d'acétylarsan est alors pratiqué. La constipation est combattue par le eharbon atropiné. Le malade reprend de l'appétit, du poids, peut faire de longues marches. La tension artérielle remonte à 7-14.

Une seeoude cure thermale en septembre complète les effets de l'aeétylarsan. Le malade retrouve de l'énergie morale, se remet à préparer ses eours.

OBS. IV. — M. S..., cinquante-einq ans, réformé en 1918 pour diabète, n'a jamais ni polyurie, ni polydipsie, n'a jamais suivi de régime alimentaire : le sucre urinaire a toujours varié entre 2 et 24 grammes par litre. En 1921, crise douloureuse d'angor pectoris. Première cure à Viehy en juillet 1926. Etat général bon, en raison de l'habitude du sport. Après le repas, ombilic sur la ligne des épines iliaques antéro-supérieures, foie dépasse le rebord eostal de deux travers de doigt en position debout, d'un seul en position couchée. Pupilles paresseuses à la lumière. Le traitement thermal simple n'amène aucune diminution de la glyeosurie.

Le malade revient à Vichy l'année suivante, ayant passé un bon hiver. Glyeosurie de 9 grammes par litre. Selles devenues pâteuses, ne contenant ni protozoaires, ni vers parasites. Facies pâle. Pupilles presque insensibles à la lumière, réflexe rotulien faible. La matité hépatique fait plaee à de la sonorité au niveau de la fossette eolique. La langue, toujours saburrale, présente un grand sillon médian, long de 5 eentimètres, profond d'un, reeouvert d'un enduit noir adhérent qui rappelle la langue de perroquet. Ce sillon résulte, au dire du malade, d'uue blessure par cure-dents survenue vingt jours auparavant : une glossite suivit. Le patient a eru à un eaneer et est encore très inquiet, bien que toute macroglossie ait disparu.

Nous ajoutons eette fois au traitement thermal un traitement mercuriel par le suppargyre, et un traitement loeal par les pulvérisations d'eau de Saint-Christau sur la langue. Au huitième jour de la cure, matité hépatique redevenue normale, bords de la langue roses, sillon médian de l'organe moins noir et moins profond. Au douzième jour, celui-ei est effaeé et remplaeé par un enduit jaune épais. Au seizième, enduit lingual blane et plus minee, le teint se elarifie, les urines elaires et abondantes ne eontiennent plus de glucose.

B. **Forme digestive.** — OBS. V. — Mme S..., einquante-einq ans, femme du préeédent. En 1919, grippe infeetieuse. En septembre 1925, à la suite d'un aeeident d'automobile, ébranlement nerveux général : pleurs, phobies, dénutrition, kleptomanie, tous symptômes néeessitant un traitement dans une maison de santé. Le médecin eonstate différents signes d'hépatisme : appétit irrégulier, eonstipation alternant avee crises de diarrhée prandiale, légère eongestion du foie. Le Wassermann est partiellement positif : aussi la malade reçoit de mai à juillet 1926 une série d'injections d'acétylarsan et de bismuthoïdol, qui remontent l'état général et nerveux.

Venue à Vichy à la sortie de la maison de santé. A jeun, léger clapotage gastrique sus-eosto-ombilieal, foie ne dépasse pas le rebord costal, vésieule biliaire légèrement douloureuse au palper. Signe d'Argyll-Robertson positif, tension artérielle de 7-17. Le traitement thermal provoque des eoliques, de la sensibilité du gros intestin. En fin de eure, guérison des symptômes digestifs.

OBS. VI. — M. P..., trente et un ans, a fait toute la guerre balkanique sans aueune maladie. A la paix, il est devenu sujet aux angines, aux bronchites, à la sudation. Appétit variable, brûlures et ballonnement après les repas, selles irrégulières, fatigue, crampes nocturnes. Une réaction de Wassermann faite en fin 24 est négative. En septembre 1925, fort embarras gastrique, pour la eonvalescence duquel une cure à Viehy est eonseillée. A son arrivée dans la station nous notons : langue peu saburrale, pharynx rouge, estomac douloureux par le palper bimanuel du rein gauehe, non clapotant, plexus solaire douloureux en station debout, point cystique très sensible, abdomen tendu. Signe d'Argyll-Robertson positif, réflexe rotulien nul, oculo-cardiaque positif. La tension artérielle, mesurée à l'humérale, est de 7-13 à gauehe, 7-11 à droite. Nous prescrivons un traitement par les suppositoires à l'onguent napolitain, en plus du traitement thermal. Dès le douzième jour, les douleurs gastriques et vésieulaires ont disparu, l'abdomen est devenu souple, les pupilles réagissent légèrement à la lumière, la diurèse elaire s'est manifestée, l'euphorie est revenue.

L'hiver se passe bien, les symptômes gastriques ne s'étant point manifestés. Le malade revient à Vichy en 1926. Etat général meilleur que l'année précédente.

Second bruit plus éclatant que le premier à l'orifice aortique. L'abdomen présente sur la ligne médiane deux points douloureux, situés respectivement à deux travers de doigt au-dessus et au-dessous de l'ombilic : le premier répond au tronc cœliaque. Le foie non douloureux ne dépasse pas le rebord costal. Le traitement thermal est prescrit seul cette fois. Le point douloureux cœliaque disparaît au cinquième jour de la cure, le sous-ombilical au dixième.

C. **Forme ictérique.** — Obs. VII. — Mme F..., quarante-quatre ans, a eu trois enfants nés avant terme, dont un seul a survécu. Bonne santé habituelle jusqu'en 1924. Cette année, ictère légèrement fébrile, d'une durée de deux mois, à la suite duquel elle fait une cure à Vichy. L'ictère ayant récidivé l'année suivante, Mme F... suit une deuxième cure thermale. Troisième saison à Vichy en 1926. La malade est lasse, se plaint principalement d'une douleur dorsale, surtout nocturne, que le palper exacerbe et localise à la onzième côte droite. Foie normal, plexus solaire légèrement douloureux en station debout, car l'ombilic est sur la ligne bi-iliaque. Membres inférieurs légèrement œdémateux. Tous les éléments de l'urine sont diminués de quantité, sauf l'urobiline ; coefficient de Maillard de 6,6. Wassermann positif.

Nous doublons le traitement thermal d'un traitement mercuriel par les suppositoires de gambéol. La douleur de la onzième côte disparaît à la fin de la première semaine, l'œdème des jambes dure jusqu'à la diurèse du douzième jour. L'appétit devient intense à la troisième semaine.

Obs. VIII. — M. K..., vingt-six ans. Ictère en 1922 au cours d'une campagne au Maroc. Depuis, troubles digestifs, douleurs dans l'hypocondre droit, caractère nerveux et émotif, fatigue, ictère intermittent. A son arrivée à Vichy, en août 1925, subictère des sclérotiques, voûte palatine ogivale, légère cyphose allant de la huitième à la douzième dorsale, dixième dorsale douloureuse au palper, abdomen musclé et creux, foie douloureux au palper avec lobe gauche perceptible, réflexe rotulien faible, Wassermann positif à 40 p. 100, bruits du cœur sourds, tension artérielle de 6-12. Etat général médiocre, 63 kilogrammes de poids pour 1m,78 de taille.

Le traitement thermal, appliqué seul pendant la première semaine, congestionne le foie. Il faut le doubler d'un traitement par le suppargyre, pour voir le subictère disparaître, le foie redevenir normal, et l'euphorie des eaux se manifester.

Obs. IX. — M. L..., quarante et un ans. Premier ictère en 1905 à la suite d'une opération de hernie. L'année suivante, crise de coliques hépatiques. Il fait la guerre sans encombre. Depuis 1919, une à deux fois par an, crises de coliques hépatiques à forme syncopale, accompagnées de fièvre et d'ictère : la plus récente, en avril 1925, a été suivie d'un ictère de deux mois et d'un amaigrissement de 13 kilogrammes.

Le malade arrive à Vichy en juin 1925, huit jours après la recoloration de ses selles, présentant les signes suivants : dentition très mauvaise, voûte palatine ogivale, subictère de la sclérotique, foie gros, induré et douloureux au palper : le lobe droit dépasse d'un travers de doigt le rebord costal, le lobe gauche est perceptible dans toute la moitié supérieure de l'épigastre. La zone pancréatico-cholédocienne, les points cystique et sterno-mastoïdiens sont douloureux au palper. Tension artérielle de 6-15.

Sous l'influence du traitement thermal, les points douloureux lithiasiques disparaissent les premiers. Le subictère persiste jusqu'au douzième jour de la cure. L'euphorie se manifeste au dix-huitième jour, moment où le foie a repris ses dimensions normales, est devenu souple. Néanmoins le malade n'a pas augmenté de poids. Il rentre chez lui où, sur nos conseils, son médecin traitant lui fait une série de dix injections de cyanure de mercure. Cette fois le malade se sent transformé : deux mois après son départ de Vichy, il a repris 8 kilos de poids.

Obs. X. — Mme M..., cinquante et un ans, deux enfants. Métrite à la suite du deuxième accouchement. A partir de la trentaine, elle a souffert de l'estomac par périodes. A trente-huit ans, rhumatisme articulaire aigu, fébrile. La ménopause a duré huit ans. En 1921, première crise de coliques hépatiques. En mai 1924 est survenu un ictère progressif avec prurit, urines acajou, selles décolorées, amaigrissement de 24 kilogrammes, aucune douleur. On porte le diagnostic de calcul du cholédoque. L'opération est pratiquée le 28 février 1925 : la cholédocotomie permet l'extraction de deux gros calculs allongés ; la vésicule biliaire rétractée contient de la boue, des filaments et de petits calculs ; on pratique la cholécystectomie. Le foie était dur, verdâtre. Les suites opératoires sont normales, la malade reprend des forces, revient à la santé. Elle est envoyée à Vichy pour parfaire sa guérison.

A son arrivée à la station le 29 juin, elle a déjà repris 12 kilogrammes de poids. Nous constatons les signes suivants : souffles d'insuffisance mitrale et de rétrécissement aortique, le premier plus doux. Sur l'abdomen, grande cicatrice opératoire indurée, rose, douloureuse au palper, en forme de T, la grande branche allant du point cystique à la ligne médiane, la petite branche légèrement oblique de droite à gauche par rapport à celle-ci. Paroi abdominale flasque. Foie normal, reins douloureux par le palper bimanuel. Membres inférieurs légèrement œdémateux, avec quelques varices. Tension artérielle de 8-18.

Le traitement thermal augmente l'appétit et la diurèse, régularise les selles, assouplit la cicatrice, abaisse la tension artérielle à 7-15. Au cours de la cure se manifestent des douleurs lombaires, à irradiation sciatique, que nous traitons par les injections de bromure de mésothorium.

La malade revient à Vichy en 1927, ayant toujours porté un corset antiptosique depuis son opération. Elle s'est sentie assez bien pendant deux ans, a pu faire sans encombre quelques infractions à son régime. Elle est revenue d'elle-même à la station, par suite de lenteurs de la digestion, et de pertes blanches utérines. La cicatrice opératoire est devenue blanche et souple ; le foie, de dimensions normales, est douloureux ; les mêmes souffles cardiaques persistent. Le toucher vaginal montre un utérus très profond, à culs-de-sac libres, à museau de tanche non induré. L'extrémité inférieure du radius gauche est douloureuse au palper, plus grosse que celle du côté opposé. Tension artérielle de 5-16. L'aspect général indique la fatigue.

Un pansement nocturne à la pommade mercurielle sur le poignet gauche, et une dose quotidienne de 3 grammes d'iodure de potassium sont prescrits en sus du traitement thermal. Pendant la première semaine les douleurs du radius sont exacerbées la nuit, au point d'empêcher le sommeil. Puis les pertes blanches disparaissent. Au douzième jour de la cure, apparaît dans le derme de la région antéro-externe de la jambe gauche une gomme rose, absolument indolente, du volume d'un pois chiche, régulièrement arrondie, de la consistance

d'un ganglion lymphatique ; en même temps le tibia gauche devient douloureux à la percussion. En fin de traitement la gomme a pâli, les fonctions digestives se sont régularisées, la région correspondant à la vésicule est cependant douloureuse au palper.

D. **Forme ascitique.** — Obs. XI. — M. G..., quarante-trois ans. Appendicite opérée à vingt ans. En 1922, chancre de la verge, à la suite duquel il n'a pas remarqué d'éruption cutanée persistante. Il avoue des habitudes d'éthylisme, liées en partie à son métier de représentant de commerce. Au début de 1924, lenteur des digestions, inappétence, embonpoint, essoufflement facile : son médecin diagnostique une ascite, et fait pratiquer une réaction de Wassermann, qui se montre entièrement négative. Grâce au traitement suivi, le poids tombe de $93^{kg},200$ à $88^{kg},700$ en quatre mois.

A son arrivée à Vichy, en mai 1924, M. G... présente les signes suivants : ascite légère, mais nette, sans varicosités abdominales, bruits du cœur assourdis, matité hépatique réduite à 8 centimètres sur la ligne mamelonnaire. Après quinze jours de traitement thermal, diminution de l'ascite, bruits du cœur plus nets, la matité hépatique atteint 10 centimètres sur la ligne mamelonnaire, teint rose et florissant.

A son retour à domicile, M. G... suit un traitement par l'huile grise, puis par la filudine. En juillet 1925 poussée psoriasiforme sur la région de l'anus et des bourses, en novembre périonyxis des doigts et des orteils. En juin 1926, poussée prurigineuse au périnée. En juin 1927, des vésico-pustules apparaissent sur les pieds à trois reprises; le Wassermann est toujours négatif.

Le malade revient à Vichy en août pour une seconde cure. Il a grisonné. Néanmoins son état général est meilleur que trois ans auparavant. Il a fait de la culture physique, a suivi un régime alimentaire, a bu moins de vin, bière et alcools divers. Le poids est de 84 kilogrammes. A jeun, abdomen tendu, de 104 centimètres de circonférence, ombilic sur la ligne des épines iliaques antéro-supérieures. Le foie non douloureux occupe toute sa loge. Rate percutable dans l'hypocondre. Pupilles inégales, insensibles à la lumière. Réflexes rotulien et achilléen nuls. Tension artérielle de 5-13. Ongles des mains et des orteils secs, peu adhérents au lit, avec bord libre blanc et mal différencié. Dans le pli interfessier, grosse syphilide papuleuse, de teinte rouge maigre de jambon, à centre souple, à périphérie saillante et plus ou moins squameuse. Sur le scrotum, petites syphilides papulo-squameuses. Dans le pli inguino-scrotal gauche, grosse syphilide psoriasiforme. Quatre injections d'acétylarsan font blanchir les grosses syphilides et disparaître les petites. Le traitement antisyphilitique est ensuite continué à domicile.

Malgré la négativité constante de la réaction de Wassermann, on admettra difficilement qu'une cirrhose atrophique du foie, causée par une vieille intoxication alcoolique, ait guéri si facilement. Cette bénignité de l'affection s'explique au contraire très bien par un processus aigu.

Obs. XII. — M. R..., quarante-six ans, a surtout vécu aux colonies, au Tonkin de 1897 à 1899, en Afrique équatoriale depuis : la moyenne de ses séjours en France ne représente guère que six mois pour trois ans de colonie. Au Tonkin, dysenterie, guérie en 1900 par une cure à Vichy. En 1903, au Congo, fièvre bilieuse hémoglobinurique; en 1908, syphilis. En 1912, il est rentré en France pour congestion du foie. Sujet à des accès paludéens espacés. En juillet 1924, blennorragie; en août, congestion pulmonaire, qui guérit fort bien. Il arrive à Vichy le mois suivant.

L'état général est bon, l'aspect vigoureux, 78 kilogrammes pour $1^{m},62$ de taille. Poumons emphysémateux. La paroi abdominale présente un réseau de petites veines cutanées, des muscles vigoureux et tendus. La cavité péritonéale contient du liquide : la matité hépatique occupe cependant toute sa loge. Rate percutable. Cicatrices de bubons dans l'aine gauche. Articulations métatarso-phalangiennes du gros orteil grosses, recouvertes d'une peau rose. Tension artérielle de 7-14. L'analyse du sang indique : Wassermann positif à 100 p. 100; $2^{gr},55$ de cholestérine, $0^{gr},067$ d'acide urique par litre de plasma. L'analyse des urines révèle $3^{gr},73$ de phosphates par jour, acides biliaires en petite quantité.

La blennorragie guérit en une semaine par les injections urétrales d'acide sulfureux naissant (acide picrique et hyposulfite de soude). Au quatrième jour de la cure thermale, on sent au palper la vésicule biliaire débordant le rebord costal de deux travers de doigt. Après la guérison de la blennorragie, le traitement de la syphilis est entrepris sous forme d'injections intraveineuses de cyanure de mercure à un centigramme. Dès la troisième, la paroi abdominale devient souple, la diurèse apparaît. L'ascite disparaît après la septième injection, l'emphysème pulmonaire après la dixième. La cure thermale n'a duré que vingt-deux jours.

Tout médecin souhaite de pouvoir présenter beaucoup d'observations semblables à celle-ci. C'est la coexistence d'une ascite, non indiquée par le médecin traitant et conséquemment très récente, avec une matité hépatique normale, qui nous fit penser à une syphilis aiguë du foie : le Wassermann donna confirmation.

E. **Forme de cirrhose hypertrophique.** — Obs. XIII. — Mme H..., trente-neuf ans, sans enfants. Syphilis à dix-sept ans. A vingt et un ans, première crise de coliques hépatiques. Depuis six années, alternance de gommes du voile du palais et de crises de coliques hépatiques sans ictère. Son dernier traitement au cyanure de mercure remonte à mai 1926. A son arrivée à Vichy en juillet 1926, voix nasonnée, trois cicatrices de gommes sur le voile du palais, vésicule biliaire et plexus solaire douloureux au palper, matité hépatique perçue dans toute la moitié supérieure de l'épigastre. Rein droit légèrement douloureux par le palper bimanuel.

Le traitement thermal est doublé d'un traitement au suppargyre. Dès la fin de la première semaine, la sensibilité solaire a disparu, l'hypertrophie du lobe gauche du foie ne représente plus à la percussion qu'un travers de doigt en dessous du rebord costal. A la fin de la deuxième semaine, la vésicule déborde seule. Au vingtième jour du traitement, le foie est normal, la malade se sent très bien.

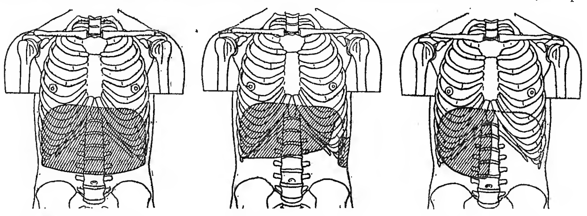
Elle revient faire une deuxième cure exactement un an plus tard. L'hiver s'est très bien passé. En juin 1927, à la suite d'une violente émotion, nouvelle crise de coliques hépatiques, suivie d'un amaigrissement de 5 kilo-

grammes. Foie souple, de dimensions normales. Palper bimanuel du rein droit légèrement douloureux. Le traitement thermal est prescrit seul cette fois : il se montre reconstituant.

Obs. XIV. — M. L..., quarante-six ans. En 1918, broncho-pneumonie grippale, suivie de parotidite suppurée. Depuis 1921 crises de diarrhée. En novembre 1925, congestion intense du foie : un examen général complet révèle une glycosurie de 56 grammes par litre, un Wassermann du sang positif ; le médecin traitant porte le diagnostic de congestion du foie avec périhépatite : ses soins éclairés ramènent la glycosurie à 8 grammes par litre, fin juillet 1926.

Le malade, à son arrivée à Vichy, présente les lésions suivantes. Le foie gros et induré, légèrement douloureux au palper, forme en dessous du diaphragme une zone de matité uniforme dans le décubitus dorsal ; à droite, elle descend à trois travers de doigt au-dessous de la dixième côte, sur la ligne médiane passe à deux travers de doigt au-dessus de l'ombilic ; à gauche, on ne peut différencier la matité hépatique de la matité splénique (fig. 1). Les doigts appliqués dans les gouttières vertébrales pour le palper bimanuel des reins font saillir le foie en avant. Pupille droite dilatée, teint jaune, sclérotique subictérique, hémoglobine 0,80, opsiurie fréquente.

Le traitement thermal, très délicat, est doublé pendant douze jours d'un traitement par le suppargyre. Au huitième jour de la cure, violente crise de diarrhée bilieuse, à la suite de laquelle le foie diminue de volume et devient moins induré : la palpation des reins ne le fait plus saillir en avant. A la fin de la deuxième semaine, les urines sont rouges, le malade est fatigué, somnolent, le foie est plus douloureux au palper. Au vingt-et-unième jour, le malade se sent bien ; la matité hépatique ne dépasse pas à droite la dixième côte, à gauche l'articulation chondro-sternale VII ; la matité splénique est distincte (fig. 2).



Observation XIV (fig. 1). Observation XIV (fig. 2). Observation XV (fig. 3).

Obs. XV. — M. J..., cinquante-cinq ans. Depuis l'âge de vingt-cinq ans, est sujet à deux ou trois crises annuelles de diarrhée bilieuse, avec subictère. En 1918, grippe ; en 1923, sciatique. Depuis cette date, ses urines examinées assez régulièrement ont toujours révélé du glucose, à dose inférieure à 8 grammes par litre. Il se plaint depuis le printemps 1926 de pesanteur et de ballonnement après les repas, de douleurs gastriques calmées par l'ingestion des aliments, l'alucol et le régime sans alcool, de gaz intestinaux abondants, de sensation de constriction du thorax.

A son arrivée à Vichy en juillet 1926, nous constatons les signes suivants : hypertrophie triangulaire du foie allant de la vésicule vers l'ombilic, et ne dépassant pas la ligne médiane (fig. 3) ; solaire et vésicule légèrement douloureux au palper ; second bruit soufflé à l'orifice aortique ; souffle doux au premier temps à la mitrale ; réflexe rotulien faible, oculo-cardiaque fortement positif.

Le traitement thermal est doublé d'un traitement au stovarsol. Au dixième jour de la cure, l'hypertrophie du foie a diminué de deux travers de doigt, l'organe est devenu souple, le souffle de la mitrale a disparu. Au vingt et unième le souffle aortique est remplacé par un roulement, le foie à jeun a repris ses dimensions normales.

Le malade se porte bien jusqu'en février 1927. A la suite de surmenage, il souffre à nouveau de dyspnée, de ballonnement gastrique. Un orthodiagramme du cœur montre une aorte allongée, dont le bord supérieur atteint le niveau des articulations sterno-claviculaires, la disparition des sinus cardio-diaphragmatiques, probablement par adhérences des plèvres au péricarde. Quatre analyses d'urines indiquent de 2 à 12 grammes de glucose par litre. Le Wassermann est cette fois négatif.

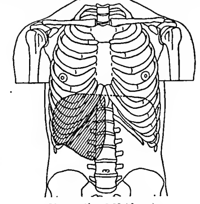
Le malade revient à Vichy en juillet, très fatigué. L'abdomen est dur, tendu. Le foie présente la même hypertrophie triangulaire, mais moins marquée que l'année précédente (fig. 4), ainsi que l'indique la superposition des schémas. Roulement du second bruit à l'orifice aortique et du premier bruit à la mitrale. Le réflexe oculo-cardiaque, toujours fortement positif, provoque de l'arythmie. Tension artérielle de 4-15.

Le traitement thermal est prescrit seul cette fois, les lésions cardiaques étant passées à l'état cicatriciel. Le malade reprend goût à la vie, les traits tirés redeviennent colorés, l'abdomen devient souple. En fin de cure il a perdu 4^{kg},800 de poids : l'hypertrophie du foie est réduite à une languette large de deux travers de doigt, parallèle au rebord costal ; les signes cardiaques sont sans changement.

Obs. XVI. — M. N..., cinquante-sept ans. Scarlatine à vingt et un ans. Qualifié d'arthritique, il a toujours mené une vie régulière. En 1920, un oculiste fait chez lui le diagnostic de diabète, la glycosurie atteint à ce moment 30 grammes par litre. Pendant six ans, poussées hépatiques avec hypertrophie de l'organe, glycosurie variant de 2 à 8 p. 1 000. La dernière remonte à mai 1926 et s'est accompagnée de douleurs cubitales nocturnes.

A l'arrivée du malade à Vichy en juin 1926, le foie dépasse le rebord costal de deux travers de doigt, la pal-

pation de son bord inférieur révèle un organe induré. Palper bimanuel des deux reins, digital de la vésicule, légèrement douloureux. Abdomen flasque, sans réseau veineux. Région splénique douloureuse au palper. Epitrochlée et cubitus droits, apparemment peu gonflés, sensibles à la pression; mouvements de l'articulation du coude droit relativement limités. Le malade accuse des

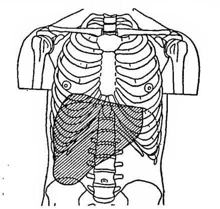


Observation XV (fig. 4).

céphalées occipitales, de l'insomnie, une constipation modérée. Réaction de Wassermann subpositive.

Le traitement thermal est doublé par les suppositoires de suppargyre pendant quinze jours. Le foie revient à ses limites et à sa consistance normale, la douleur cubitale disparaît. La douleur de l'épitrochlée ne cède qu'à une dose quotidienne de 4 grammes d'iodure, administrée pendant la troisième semaine de cure.

Le malade revient à Vichy en 1927, n'ayant présenté qu'un embarras gastriques en avril. Ses céphalées ont été moins fréquentes, il n'a plus de glycosurie. Etat général meilleur que l'année précédente. Le foie, indolent au pal-



Observation XVII (fig. 5).

per, ne dépasse pas le rebord costal. Selles et sommeil réguliers. Cristallin droit légèrement opacifié; le réflexe à la lumière semble paresseux. Le traitement thermal, prescrit seul cette fois, remonte notre malade.

Obs. XVII. — M. A..., cinquante-six ans, a toujours présenté une excellente santé, entretenue par une vie sobre et régulière. En avril 1924, à la suite de coliques, il perd l'appétit et les forces, sans présenter de dégoût pour la viande. Il maigrit progressivement, au point de perdre 15 kilogrammes en trois mois, s'essouffle facilement, a des digestions mauvaises, et quelquefois des vomissements amers. Un léger ictère se déclare en juin.

A son arrivée à Vichy le 18 juillet, le malade présente les signes suivants. Le foie gros, indolent, induré, descend en bas plus bas que l'ombilic par son lobe droit, couvre presque tout l'épigastre ; le bord inférieur, de palper facile, douloureux au niveau de la fossette colique, permet très bien la délimitation de l'organe (fig. 5). Rate perceptible. Dentition absente. Tension artérielle de 6-10. L'abdomen ne présente pas de circulation collatérale. Teint blanc, anémique, hémoglobine 0,60. L'urine, très pauvre en principes fixes, contient des acides biliaires, une forte quantité d'urobiline, des traces de nucléo-albumines. L'examen des selles ne révèle pas de parasites.

L'examen aux rayons X montre une aorte normale, un estomac de forme normale, refoulé légèrement à gauche, à parois souples, régulières, complètement vide quatre heures après l'ingestion de la baryte. Le foie gros, à bord inférieur régulier, présente une surélévation de sa face thoracique : le sinus costo-diaphragmatique droit perméable présente des mouvements peu étendus. L'angle hépatique du côlon, en forme de demi-lune, est adhérent au foie, douloureux au palper. La baryte persiste encore dans le côlon ascendant trente heures après son ingestion.

L'état général est médiocre. Le bain avec douche sous-marine provoque de vives douleurs hépatiques, avec diurèse nocturne : l'emploi de la diathermie devient nécessaire.

Le malade est rejoint le 4 août par sa femme, qui nous apporte des signes diagnostiques importants. Agée de quarante-cinq ans, n'ayant jamais présenté ni grossesse, ni fausse couche, elle accuse des céphalées à prédominance nocturne, datant de dix ans. Sur la langue, plaques de leucoplasie. Claquements sonores et retentissants à l'orifice aortique, pouls dur et brusque, tension atérielle de 8-28 à l'humérale droite, de 12-25 à la gauche. Réaction de Wassermann positive à 20 p. 100. Deux injections de cyanure provoquent chez Mme A. de la gingivite, avec saillie de la leucoplasie.

Un traitement mercuriel est entrepris chez M. A... Deux injections de cyanure à 0gr,01 provoquent de forts vomissements de bile, avec diminution de volume du foie d'un travers de doigt. Une deuxième série de trois injections amène de la diarrhée, avec semblable diminution de volume du foie, disparition des douleurs de l'angle colique. Le 13 août, œdème des membres inférieurs, dyspnée. Le 16, troubles nerveux, douleurs hépatiques plus violentes, fatigue plus intense. Le malade rentre chez lui. Mort un mois plus tard.

F. Forme febrile. — Obs. XVIII. — Mme X..., trente-six ans. Appendicite à treize ans, douleurs scapulaires droites à vingt-neuf ans. A deux enfants chétifs, qu'elle a toujours laissés à la campagne. A partir de 1923, douleurs dans l'hypocondre droit, insomnie, dégoût pour les aliments gras, appétit et selles irréguliers, amaigrissement progressif, anémie, cauchemars, démoralisation, règles toujours abondantes. En décembre 1926, grippe simple, dont elle ne se remet pas.

A notre première visite le 1er février 1927, teint pâle, poids de 46 kilogrammes pour 1m,55 de taille. Murmure vésiculaire affaibli à la base droite, tension artérielle de 8-12,5. Point de Mac Burney et côlon descendant légèrement douloureux au palper. Plexus solaire très sensible en position verticale. Foie percutable jusqu'à la ligne médiane. La vésicule biliaire, très sensible, dépasse le rebord costal de deux travers de doigt. Réflexes normaux. La température matinale, 37°,3 à 37°,5, légèrement supérieure à la normale, est plus élevée que la vespérale.

Sous l'influence du traitement par le repos au lit, le

régime alimentaire, le Meltzer-Lyon, les lobes carré et gauche du foie, la vésicule biliaire cessent d'être perceptibles, la respiration devient égale aux deux bases pulmonaires, les cauchemars diminuent de fréquence, dès le 11 février. L'appétit revient. Au début de mars, la malade accuse un point douloureux cystique. Un examen aux rayons X montre le bas-fond de l'estomac abaissé à la ligne des épines iliaques antéro-inférieures, pylore et duodénum souples, angles coliques ptosés, côlon transverse resserré.

Le 20 avril survient une légère fièvre à maxima matinale, ne dépassant pas + 38°. Haleine acétonique, selles bilieuses, palper abdominal indolent. Une analyse d'urines indique par vingt-quatre heures : urée 6gr,32, chlorures 0gr,70, forte proportion d'acétone, présence d'acide diacétique, pas de glucose.

Le traitement mercuriel par les suppositoires est administré de façon discontinue pendant trois mois. La malade engraisse, se rétablit, et va parfaire sa convalescence à la campagne.

Ainsi la syphilis du foie n'apparaît nullement comme étant une entité clinique définie. Dix-huit observations ne nous montrent pas moins de six formes différentes, la forme asthénique ou de début étant de diagnostic le plus difficile. Le foie ficelé, forme scléro-gommeuse de la maladie, que tout étudiant a pu observer à l'hôpital, n'est pas signalé dans notre étude, et semble être une forme terminale de l'affection. L'hérédo-syphilis peut toucher le foie, aussi bien que la syphilis acquise (observations VIII et IX). La réaction de Wassermann s'est montrée inconstante.

Il suffit de lire nos observations pour se rendre compte que le diagnostic de syphilis du foie fut parfois tardif. L'examen général et complet des malades, puis l'observation clinique suivie, permettant l'un et l'autre de retrouver d'autres signes et symptômes de syphilis, sont des guides sûrs de diagnostic. Les malades présentant rarement des manifestations cutanées de la maladie, au moment où le tréponème se localise sur le foie, n'établissent pas de relations entre leurs troubles digestifs et une infection antérieure. Aussi sont-ils peu souvent envoyés à Vichy par le syphiligraphe?

L'affection étant protéiforme peut être facilement confondue avec d'autres maladies du foie. Les observations IX et X seront aisément rattachées à la lithiase : la persistance, l'intensité de l'ictère appellent cependant l'attention vers un autre processus morbide. Mac Crae et Caven (1) insistent sur les symptômes généraux, la fièvre, l'amaigrissement, l'augmentation de volume du foie et particulièrement du lobe gauche, comme devant faire penser à la syphilis du foie.

La policlinique permet d'attribuer à la syphilis hépatique un pronostic moins sombre que celui de l'hôpital. Les accidents peuvent se prolonger, la maladie présente des périodes d'amélioration, elle évolue souvent par poussées, qui guérissent même sans traitement spécifique. Il suffit de relire nos observations pour s'en convaincre.

La syphilis du foie, en raison de la glycosurie légère qui l'accompagne souvent, est facilement confondue avec le diabète. L'observation IV est typique à ce point de vue. Ce n'est point sans raisons que depuis longtemps le professeur Rémond avait attiré notre attention sur les petits diabètes, presque toujours symptomatiques de syphilis.

Le traitement spécifique réussit d'autant mieux dans la syphilis du foie que le processus est plus aigu. Les arsenicaux sont souvent toxiques. On se basera sur l'état général des malades pour prescrire les médicaments. Les mercuriaux, d'administration facile, seront le plus souvent employés : utilisés sous la forme de suppositoires, comme le recommande Sabouraud, ils se montrent très efficaces, sont très facilement acceptés par les malades, n'influencent pas la digestion gastrique.

Le traitement thermal de Vichy agit de différentes façons dans la syphilis du foie. Avant tout, par le bicarbonate de soude ionisé, il augmente le pouvoir alexique du sérum sanguin, il exagère la leucocytose mononucléaire : la résistance de l'organisme à l'infection syphilitique se trouve donc accrue. Il détermine une suractivité générale des fonctions de l'économie, favorise l'élimination des toxines par stimulation des fonctions du rein, de la peau, de l'intestin, des glandes à sécrétion interne. Il régularise la circulation portale, excite les diverses fonctions de la cellule hépatique, glycogenèse, protéopexie, uréopoïèse, biligénie, pouvoir antitoxique, etc., suractive les sécrétions digestives. Cette action osmotique de toutes les cellules de l'organisme, amenant un accroissement de l'assimilation et de la désassimilation générale, se caractérise par l'augmentation de l'appétit, la diurèse, la disparition des troubles digestifs. Le repos physique et moral, le régime alimentaire, l'hydrothérapie externe associée, complètent les bons effets de la cure alcaline. Aussi, rien d'étonnant si, employé seul après une période aiguë — et c'est à ce moment que les malades viennent généralement à la station, — le traitement thermal de Vichy suffit à guérir de nombreux cas cliniques qualifiés d'hépatisme ou d'ictère à rechutes, qui ne sont que la suite de poussées d'hépatite syphilitique.

---

(1) *American Journal of medical Sciences*, décembre 1926.

LES PROGRÈS RÉCENTS DE LA THÉRAPEUTIQUE DES AFFECTIONS PARENCHYMATEUSES DU FOIE

PAR

le Dr Camille DREYFUS

Ancien médecin assistant des hôpitaux de Mulhouse.

Aucun chapitre de la pathologie hépatique n'est aussi délaissé que celui de la thérapeutique.

Une comparaison des traitements proposés il y a cinquante ans contre les affections parenchymateuses du foie avec ceux qu'on recommande aujourd'hui dans nos classiques ne révélerait guère de différence essentielle. Peut-être, de nos jours, applique-t-on, plus judicieusement, le *primum non nocere*.

Peut-être exigeons-nous plus scrupuleusement une base expérimentale sérieuse pour une médication !

Il y a à peine trois ans qu'on s'est engagé dans une voie nouvelle qui paraît de la plus haute importance et par sa base expérimentale solide et par les résultats remarquables obtenus jusqu'à ce jour.

Mais tout d'abord qu'entendons-nous par « affections parenchymateuses du foie » ?

Quelles lésions groupons-nous sous cette rubrique ?

Le domaine des affections hépatiques parenchymateuses a été considérablement élargi depuis les travaux de l'école Widal, notamment d'Abrami, de Brulé, de Lemierre. Les angiocholites d'autrefois sont devenues des hépatites. Le siège de la maladie n'est plus, comme on le croyait, dans les voies biliaires, mais bien dans le tissu noble, la cellule hépatique. Cette opinion n'a pas seulement cours en France ; elle est acceptée à l'étranger par Snapper, par Eppinger et d'autres encore.

Les cirrhoses qui hier ont été considérées comme des lésions interstitielles, sont devenues, depuis les recherches de Kretz, de Sternberg (de Vienne), de J. Martin (de Lyon), des « lésions de dégénérescence du parenchyme récidivantes et chroniques ».

Nous aurons donc à compter parmi les affections parenchymateuses du foie les hépatites infectieuses et toxiques (dont l'ictère dit catarrhal) avec leurs deux aboutissants selon l'intensité et la durée d'action de l'agent nocif : la cirrhose d'une part et l'atrophie jaune aiguë de l'autre.

La lésion de la cellule hépatique est leur lien commun.

C'est à elle que s'adresse la thérapeutique nouvelle. Son but est d'augmenter la résistance de la cellule atteinte.

Dans sa thèse de 1887, G.-H. Roger a montré toute l'importance que présente la fonction glycogénique du foie, et il soutenait l'idée que la fonction d'arrêt toxique est liée à l'intégrité de la fonction glycogénique. Umber a repris cette thèse.

Dans le nouveau *Traité des maladies internes* de Mohr et Staehlin, il affirme que la présence de glycogène constitue une protection contre tous les agents nocifs.

Qu'il s'agisse de toxines, de microbes, de poisons, la résistance de la cellule hépatique dépend du glycogène qu'elle contient.

Si par une sous-alimentation prolongée le glycogène hépatique a diminué ou disparu, la cellule hépatique est aussitôt exposée à des lésions sérieuses.

Nous ne savons que peu de choses sur la disparition du glycogène au point de vue anatomo-pathologique, puisque le glycogène disparaît assez rapidement *post mortem*. Pour avoir des notions précises à ce sujet, il faudrait étudier le foie immédiatement après la mort ; cette étude a pu être faite par Kimura dans une atrophie jaune subaiguë du foie. Cet auteur n'a pas trouvé de glycogène du tout. Umber est arrivé au même résultat dans trois cas analogues observés par lui.

Ce qui importe donc, si l'on veut augmenter la résistance de la cellule hépatique, c'est d'augmenter sa teneur en glycogène.

Les recherches des trois dernières années ont démontré la possibilité d'une glycogénopexie artificielle.

Dans une étude intéressante parue dans les *Archives des maladies de l'appareil digestif* (1925), Collazzo (de Montevideo) a mis en évidence que « l'insuline a pour rôle de favoriser la mise en réserve du glycogène musculaire et hépatique ».

A la même époque Frank, Hartmann et Nothmann, de la clinique de Minkowski de Breslau, ont publié dans la *Klinische Wochenschrift* (28 mai 1925) un mémoire documenté concernant la mise en réserve du glycogène hépatique sous

l'influence de l'insuline chez des animaux normaux à jeun.

Voici les chiffres que les collaborateurs de Minkowski ont publiés dans leur travail.

En soumettant deux lots de lapins à un jeûne allant de trente-six heures à six jours, ils ont obtenu les résultats suivants :

			Ce lot a eu 1/10 d'unité clinique d'insuline par kilo.		
Nº	Glycogène du foie en %	Temps de jeune.	Nº	Glycogène du foie en %	Temps de jeune.
3	0,4635	36 heures.	1	1,854	36 heures.
5	0,075	4 jours.	2	2,3175	36 —
8	0,297	4 —	4	1,264	4 jours.
9	0,050	6 —	6	1,1124	6 —
			10	0,6	4 —
			11	2,06	4 —
			12	2,8	4 —

Ces chiffres démontrent nettement l'influence de l'insuline sur la glycogenèse.

Mac Leod, d'autre part, avait soutenu que la disparition du glycogène sous l'influence d'adrénaline pouvait être en partie enrayée par l'insuline (*Lancet*, 205, nº 4, 1923).

Partant de ces données expérimentales, un assez grand nombre d'auteurs français et étrangers ont appliqué, pour combattre l'*insuffisance hépatique*, un traitement dans lequel, à côté d'hydrates de carbone, *l'insulinothérapie est au premier plan* (Richter, Schneider, Umber, Eppinger, Lichtwitz, Lafourcade, etc., pour ne citer que quelques-uns).

Les résultats furent dès le début pour le moins encourageants.

C'est à P.-F. Richter que revient le mérite d'avoir appliqué le premier cette nouvelle thérapeutique dans des affections hépatiques graves.

Dans des cas d'atrophie jaune aiguë avec insuffisance complète du foie, coma, etc., l'insulinothérapie combinée aux hydrates de carbone (lévulose, dextrose) n'a pu sauver les malades atteints ; mais, malgré cela, l'effet du traitement était net : au lieu de ce tableau clinique aux symptômes foudroyants, l'auteur a constaté un état où le coma alternait avec un bien-être presque complet, état qui durait jusqu'à une quinzaine de jours.

A côté d'insuccès, Richter a pu citer un cas où l'insulinothérapie fut plus heureusement appliquée :

Une jeune femme de dix-neuf ans est transportée à l'hôpital pour ictère intense depuis quatre semaines environ, état comateux profond. Foie non palpable ; leucine-tyrosine en grande quantité dans les urines. L'état comateux dure environ dix jours. Sous l'influence du traitement (insuline + glucose), il s'améliore et parallèlement l'ictère diminue d'intensité. Le foie devient palpable. Le quinzième jour, la malade est complètement lucide, le trentième jour l'ictère a disparu.

Des résultats analogues ont été obtenus par Grunenberg dans l'atrophie jaune subaiguë ainsi que par Jacoby et von den Velden.

Schneider (de Vienne) a appliqué le traitement (insuline + hydrates de carbone) à l'ictère catarrhal. Il a été surpris de la courte durée de cette affection à la suite de cette application.

Nous-même avons soigné deux cas d'ictère catarrhal avec l'insuline + hydrate de carbone.

Voici les observations :

Observation I. — Jeune fille, dix-huit ans, bien portante jusqu'alors. Après un repas riche en graisse, elle se sent fatiguée. Lourdeur épigastrique, vomissement. Deux jours après le début de l'affection, les conjonctives sont nettement jaunes. Les téguments présentent une teinte subictérique. Les urines foncées contiennent des pigments et des sels biliaires. Les selles sont décolorées. On applique, dès l'apparition de la jaunisse, le deuxième jour, le traitement suivant : deux fois 5 unités cliniques d'insuline plus deux fois instillations rectales de sérum glycosé 40 p. 1000.

Le sixième jour, les urines sont plus claires, les selles nettement jaunes.

Le douzième jour, l'ictère a disparu. Il ne reste qu'une teinte subictérique des conjonctives. Les urines ne contiennent plus que de l'urobiline.

Le quinzième jour : conjonctives claires, selles colorées. Urines : ni pigments, ni sels biliaires.

Observation II. — Jeune homme de vingt-quatre ans. Après une indigestion (repas copieux, abus d'éthyl), il voit apparaître une jaunisse qui devient rapidement intense. Il se plaint surtout de démangeaisons. L'examen clinique révèle une augmentation du volume du foie qui déborde des fausses côtes de deux travers de doigt. Le foie est sensible. Ictère intense des téguments et muqueuses. Lésions de grattage sur les téguments. Pouls 57. Urines foncées. Pigments biliaires (Gmelin) + +, sels biliaires (Hay) +.

Traitement : deux fois 5 unités Iloglandol.

Régime d'hydrates de carbone. Dès le troisième jour, les démangeaisons ont disparu.

Le dix-huitième jour du traitement, le malade est complètement guéri. Urines : Gmehlin —, Hay —, urobiline —. Selles colorées. Pouls 75.

Évidemment on était souvent arrivé dans des cas d'ictères catarrhaux, avec un régime hydrocarboné seul, à des résultats satisfaisants ; mais ce qui n'est pas à contester, comme l'ont fait remarquer d'ailleurs Schneider, Klein et d'autres, *c'est que la durée de l'affection est nettement diminuée et que peut-être, pour l'avenir, ces malades sont moins exposés aux complications* (Eppinger, notamment, insiste sur ces complications), s'ils ont été soumis à l'insulinothérapie.

Voici une observation concernant une hépatite post-anesthésique grave. Dans une communication faite à la Société de chirurgie, Lafourcade (de Bayonne) relate l'histoire d'une femme de vingt-sept ans, endormie au mélange alcool chloroformé-éther pour gastro-entérostomie. L'opération dura environ quinze minutes. La dose du narcotique était de 20 grammes.

Le soir de l'opération, on note une agitation extrême de la malade, température 39°,5, pouls rapide, vomissements bilieux. Le lendemain, aggravation de l'état. Foie gros et douloureux. Un ictère intense se développe. Le troisième jour, la malade est comateuse.

Lafourcade pratique une injection intraveineuse d'insuline accompagnée de sérum glucosé. Les deux jours qui suivent : même traitement. La malade quitte l'hôpital le quarantième jour. Son foie est encore gros et douloureux, mais l'ictère a disparu.

Revue sept mois plus tard, la malade est en parfait état. Le foie a repris son volume normal.

Il s'agit d'une hépatite toxique grave. L'influence heureuse de l'insulinothérapie dans un cas pareil est certainement à retenir.

Dans un cas de cirrhose hypersplénomégalique avec ictère, nous avons eu également du succès par le traitement insuline + hydrates de carbone. Voici l'observation :

Il s'agit d'une femme âgée de trente-huit ans. Depuis trois mois, ictère franc, accompagné de prurit intense. Hypertrophie considérable du foie et de la rate : le foie dépasse d'un travers de main le rebord costal. La rate s'étend jusqu'au niveau de l'ombilic. Les selles ne sont pas colorées. Les urines contiennent de la bilirunine et des sels biliaires. La malade se sent très faible. Elle a maigri d'environ 10 kilogrammes. On institue un traitement à l'insuline : 15 unités cliniques + 40 grammes de glucose tous les deux jours. Après quatre semaines de traitement, la malade paraît transformée. Elle a repris 6 kilogrammes. Les urines ne contiennent que des sels biliaires. L'ictère ainsi que le prurit ont disparu. Le volume du foie et de la rate n'a pas changé.

Nous avons vu que toutes les affections parenchymateuses du foie peuvent bénéficier de l'insulinothérapie + hydrates de carbone. L'augmentation de la résistance de la cellule hépatique par une glycogénopexie paraît certaine. Est-ce là le seul mode d'action de l'insuline dans les lésions hépatiques?

Nitzesku a répondu à cette question par sa communication intéressante à la Société roumaine de biologie (séance du 22 mai 1926). En effet, cet auteur a pu montrer que l'insuline est un cholagogue remarquable. Dobreff, dans un article paru dans la *Biochemische Zeitschrift* (t. CLIV, p. 364), est arrivé aux mêmes conclusions.

D'autre part, François Moutier vient de rappeler dans un travail d'ensemble l'influence heureuse de l'insuline dans le traitement de l'amaigrissement qu'on considère comme un des principaux symptômes de l'insuffisance hépatique.

Ainsi l'insulinothérapie appliquée avec un régime hydrocarboné constitue une arme puissante contre l'insuffisance hépatique. Elle rendra de grands services là où, jusqu'à présent, nous étions à peu près sans ressources thérapeutiques. Cela justifie déjà son étude approfondie.

Bibliographie. — P.-F. RICHTER, Die Insulinbehandlung hepatargischer Zuständte (*Mediz. Klinik*, t. XX, 1924. — *Verhandlung der Gesellschaft für Verdaungs und Stoffwechsel Krankheiten*, 1926.

O. KLEIN et H. HOLZER, Zur Insulinwirkung bei Leberkranken.

HANS SCHNEIDER, Ueber die Behandlung des Ikterus catarrhalis mit Insulin (*W. Kl. W.*, 1926, n° 44).

ICHOK, L'insuline et les affections du foie (*Presse médicale*, 4 juin 1927).

ROSENBERG, Neuere Ergebnisse in der Behandlung des Ikterus (*Dtsche mediz. Wochenschrift*, 19 mars 1926).

FRANÇOIS MOUTIER, *Annales de médecine*, t. XXII, p. 15.

LAFOURCADE, *Presse médicale*, 1925, p. 223.

MÉCANISME RÉGULATEUR DE LA SÉCRÉTION D'INSULINE PAR LE PANCRÉAS

PAR

René GAYET
Ancien interne des hôpitaux.
Chef de laboratoire de la Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu.

Depuis qu'en 1889 von Mering et Minkowski eurent démontré que l'ablation du pancréas déterminait infailliblement chez le chien un diabète rapidement mortel, consacrant ainsi expérimentalement la notion de « diabète pancréatique » (Lancereaux) dégagée par les cliniciens, de très nombreux travaux, tant physiologiques qu'histologiques, poursuivis tout particulièrement en France par Hédon d'une part et Laguesse d'autre part, ont permis de se convaincre que le pancréas intervenait dans le métabolisme général des glucides en déversant dans le sang une substance particulière, déjà nommée « insuline » bien avant que l'on fût parvenu à l'extraire du tissu de l'organe.

Voilà donc un point tranché et par une série de faits concordants dont l'extraction de l'insuline a été le dernier terme : le pancréas, pour modifier la glycémie, agit sur l'ensemble de l'organisme par l'intermédiaire d'un mécanisme endocrinien, c'est-à-dire de nature humorale. Mais il reste à se demander quelle est la nature du mécanisme excito-sécrétoire par lequel l'organisme agit sur la glande, de manière à lui commander une sécrétion d'insuline conforme aux besoins éventuels : une sécrétion relativement intense quand le taux du sucre sanguin, sous une influence quelconque, tend à s'accroître, et relativement faible, sinon nulle, quand ce taux tend à s'abaisser. Il est clair que ce mécanisme existe et il est évident qu'il est singulièrement précis, puisque, comme chacun sait, la glycémie demeure sensiblement constante quoi qu'il advienne, après un repas copieux comme après un jeûne prolongé, au cours d'un exercice qui consomme beaucoup de glucose comme dans les périodes de repos absolu.

Le mécanisme excito-sécrétoire qui intervient pour régler avec une précision si remarquable l'émission de l'insuline, en d'autres termes le mécanisme de sécrétion de cette hormone dans l'intimité du tissu de la glande, est-il actionné par des nerfs centrifuges aboutissant à l'organe? Est-il humoral, c'est-à-dire mis en jeu par un excitant chimique agissant directement sur le pancréas et lui permettant de ressentir des variations de composition du sang en rapport avec celles de la glycémie? Ou bien encore les deux sortes de mécanismes coexistent-ils?

Devant cette question, la physiologie générale des glandes ne saurait permettre une présomption, car il ne s'en dégage pas de loi générale. Tandis que la surrénale requiert impérieusement l'intégrité des nerfs extrinsèques pour sécréter l'adrénaline, le duodénum, par contre, ne la requiert aucunement pour sécréter la sécrétine, ainsi que nous croyons l'avoir établi incontestablement avec MM. Delezenne et Hallion. Les glandes exocrines nous offrent l'exemple d'un semblable contraste, quand nous voyons la sécrétion de la salive commandée essentiellement par un mécanisme nerveux, alors que la sécrétion du suc pancréatique est dans un cas tout différent : non seulement, complètement énervé, le pancréas réagit à l'action de la sécrétine comme l'avait constaté Hustin par des expériences de circulation artificielle sur cet organe isolé, mais encore il obéit aussi parfaitement que dans les conditions normales à l'action des excitants duodénaux, comme Delezenne et Hallion et nous-même l'avons démontré en intercalant sur le trajet carotido-jugulaire d'un chien un pancréas réséqué chez un autre chien.

***

On estime généralement que des actions purement nerveuses sont capables d'influer sur la fonction endocrine du pancréas.

Bien que certains arguments, soit cliniques, soit expérimentaux, sur lesquels on s'est fondé pour admettre cette donnée, soient d'inégale valeur par suite du retentissement de la même perturbation nerveuse sur des organes autres que le pancréas et agissant aussi sur le métabolisme des glucides, du moins semble-t-il avéré que l'excitation du pneumogastrique, et spécialement du pneumogastrique droit, détermine de l'insulino-sécrétion. C'est ce qui résulte d'expériences ayant comporté des excitations de ces nerfs ou l'administration de substances vagotropes.

Tout récemment, Zunz et La Barre (1) ont réalisé une expérience dont il découle que l'encéphale réagit à une surcharge en glucose du sang qui l'irrigue par une excitation insulino-sécrétoire à laquelle les pneumogastriques servent de voies

(1) ZUNZ et LA BARRE, Contribution à l'étude des variations physiologiques de la sécrétion interne du pancréas (*Arch. int. de phys.*, 1927, t. XXIX).

de conduction. Dans cette expérience, la tête est entièrement séparée du tronc, si ce n'est qu'elle reste en connexion avec lui, et par suite avec le pancréas, uniquement par ces deux derniers nerfs soigneusement respectés. Le sang qui irrigue la tête provient d'un second chien relié vasculairement par des anastomoses appropriées, et, pour augmenter sa teneur en glucose à un moment déterminé, on pratique une injection intravasculaire de cette substance chez le donneur. Quant au témoin de l'insulino-sécrétion qui se produit à ce moment chez le premier animal et démontre l'action excito-sécrétoire transmise par la voie des nerfs vagues, c'est un troisième chien auquel on transfuse le sang veineux pancréatique du premier, et qui réagit à cette transfusion par de l'hypoglycémie.

Tenons pour bien établi que les centres nerveux ont une action sur la sécrétion de l'insuline.



Si, d'après ce que nous venons de voir, le système nerveux est non seulement capable d'agir, mais encore agit effectivement comme excitateur sur la sécrétion de l'insuline, il y a lieu de se demander si cette intervention est absolument indispensable, autrement dit, s'il n'existe pas, au moins par surcroît, un mécanisme humoral d'insulino-sécrétion. Tel est le problème que nous nous trouvions tout naturellement à aborder après nos recherches avec MM. Delezenne et Hallion sur la sécrétion externe du pancréas, et dont nous avons poursuivi personnellement l'étude dans les laboratoires de ces deux maîtres avec la constante collaboration de Mlle Guillaumie (2).

Rappelons brièvement les données dont on disposait avant nos recherches, concernant l'aptitude du pancréas, après énervation de cet organe, à régler le taux de la glycémie. Signalons tout d'abord les nombreuses expériences où les physiologistes s'attachèrent à sectionner toutes les connexions du pancréas resté en place, autres que les vaisseaux, et qui constatèrent que, dans ces conditions, le diabète ne se déclenchait pas.

A toutes ces expériences s'applique la critique qu'Hédon se faisait à lui-même lorsque, après avoir supprimé tout l'organe à l'exception du processus unciforme, il disséquait minutieusement le pédicule neuro-vasculaire de ce dernier et n'en laissait subsister que l'artère et la veine. Il savait, du moment qu'il ne pouvait sectionner les contenus dans les parois des vaisseaux, sorte d'expérience « condamnée par avance donner aucun résultat probant... car cette section, disait-il, est impraticable : une én tion de la glande ne peut être complète ».

D'autres tentatives d'énervation furent p quées par ce physiologiste sur des greffes. kowski et, peu après, de façon indépend Hédon avaient démontré que le diabète pou faire défaut après ablation du pancréas che chien, pourvu qu'on en laissât subsister un ment pédiculisé et mis en ectopie sous la pea l'abdomen : telle était l'expérience restée class de la greffe ou, pour mieux dire, de la marc pancréatique. Hédon avait complété cette e rience en sectionnant le pédicule du greffo bout de quelques semaines, alors que cel avait contracté, avec les vaisseaux de la ré où il se trouvait transposé, des anastom suffisant à le nourrir. Le diabète pancréati dans ces conditions, avait pu être évité, ou au moins demeurer discret. Ces faits, qui fu vérifiés par différents auteurs, ne compor cependant pas une preuve irréfutable de l'e tence d'un mécanisme humoral déterminan sécrétion de l'insuline, car en pareil cas, con fut amené à l'affirmer avec insistance Hédon même, « il est indiscutable qu'il ne s'est formé seulement des connexions vasculaires, r bien aussi des connexions nerveuses », et, dans l' actuel de nos connaissances sur les régénérat nerveuses, aucune raison théorique ne per d'accorder aux expériences dont il s'agit la va démonstrative que leur initiateur leur avait testée.

Rappelons enfin que celui-ci — ce fut là un ses plus intéressantes contributions à la dém tration, poursuivie par lui avec tant de pers rance et de succès, de la fonction endocrine pancréas — avait obtenu une diminution nette de la glycosurie (mais toutefois un abai ment à peine sensible de l'hyperglycémie) un chien diabétique, en intercalant dans sa culation un fragment de pancréas d'un a chien. Mais il n'avait obtenu cet effet qu'en pectant les connexions nerveuses de ce fragm en sorte que « le tonus vasculaire et les act nerveuses glandulaires étaient respectés ».

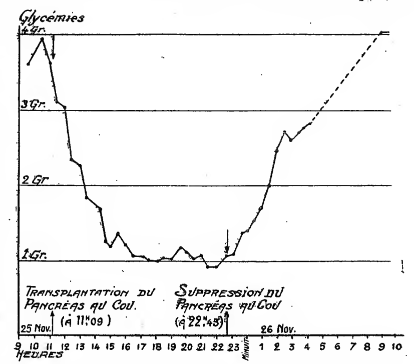
Comme on le voit, la possibilité, pour le p créas, de procéder à la sécrétion de l'insuline par là, de régler la glycémie, restait dan doute; l'existence d'un mécanisme humoral a nome de l'insulino-sécrétion demeurait in taine, lorsqu'en octobre 1927, de nouv

(2) RENÉ GAYET, Le fonctionnement endocrinien du pancréas et sa régulation sans le concours du système nerveux. Thèse de la Faculté de médecine, Paris, 1928, Masson éditeur.

recherches expérimentales parurent introduire dans le débat des arguments pleinement significatifs.

La Barre, en effet, qui a, comme nous l'avons dit, constaté avec Zunz que les centres encéphaliques, irrigués par du sang hyperglucosé, transmettent un influx insulino-sécrétoire par l'intermédiaire des pneumogastriques, a donné à ces faits une contre-partie en étudiant l'effet d'une double vagotomie sur l'insulino-sécrétion : celle-ci fut ainsi « presque complètement inhibée ».

D'autre part, en employant chez des chiens diabétiques notre technique du pancréas vasculairement greffé au cou, que nous venions de décrire avec MM. Delezenne et Hallion, il ne constatait pas d'action correctrice sur la glycémie et que l'organe, dès lors, avait perdu le pouvoir de sécréter l'insuline du fait de son énervation. De son côté, Houssaye, à la même époque et avec la même technique, obtenait un même résultat négatif.



Effet sur la glycémie de la transplantation d'un pancréas au cou d'un chien diabétique.

* * *

Nous avons, quant à nous, obtenu des résultats diamétralement différents. De la technique dont il s'agit, disons seulement qu'elle consiste à intercaler dans la circulation d'un chien un pancréas extemporanément enlevé chez un autre chien, en reliant respectivement le tronc cœliaque et la veine porte, après ligatures appropriées posées sur leurs collatérales, à la carotide et à la jugulaire destinées à leur fournir leur irrigation et préalablement agencées en tubes de Payr. Devra donc, dans ces conditions, forcément et uniquement, ressortir à un mécanisme humoral toute sécrétion d'insuline ayant pour point de départ le pancréas au cou, puisque toute possibilité de transmission d'une excitation nerveuse à cet organe est évidemment supprimée.

Pour nous rendre compte de la libération de l'insuline, nous prenions comme test les variations de la glycémie du chien transfuseur, évaluées de demi-heure en demi-heure.

En transplantant de cette façon un pancréas au cou d'un chien diabétique, nous avons constaté, dans toutes nos expériences, sans aucune exception, une chute intense et rapide de l'hyperglycémie. C'est là une preuve que nous jugeons irréfutable d'une émission d'insuline par un pancréas totalement énervé.

Mais il y a plus : cette émission était parfaitement réglée, tout aussi parfaitement que dans les conditions physiologiques. Par le fait du pancréas livré à lui-même, soustrait à toute influence nerveuse, l'hyperglycémie diabétique, quelque surélevée qu'elle fût, était ramenée toujours à un niveau normal, le taux du sucre sanguin restait ensuite stabilisé de façon permanente à ce niveau, avec une constance des plus remarquables, jusqu'à la suppression de la greffe. Et cette suppression, contre-épreuve décisive, entraînait un retour de l'hyperglycémie.

Si le pancréas est vasculairement greffé non plus au cou d'un chien diabétique mais d'un chien normal, d'un chien encore pourvu de son propre pancréas, la transplantation n'est suivie d'aucune chute même passagère de la glycémie. C'est dire que les deux pancréas dont l'animal se trouve porteur en même temps concertent leurs actions régulatrices avec une précision des plus saisissantes.

Enfin, si, au lieu de greffer un pancréas entier au cou d'un chien diabétique, on ne greffe qu'un fragment de la glande, l'effet correcteur obtenu n'est point, il s'en faut du tout au tout, diminué

corrélativement. Des nombreuses expériences que nous avons réalisées suivant ce type et suivant le type précédent, les résultats se résument dans une conclusion bien nette, par laquelle nos greffes, incontestablement énervées, s'assimilent à celles qui avaient été réalisées sous la forme de marcottes et sans la section des nerfs : quelle que soit, dans de très larges limites, la quantité de tissu pancréatique transplantée par rapport à celle que possédait l'animal avant d'être rendu diabétique par dépancréatation (ou deux fois supérieure, ou égale, ou quinze fois moindre), l'hyperglycémie fait toujours place à la glycémie normale, la différence d'effet ne se traduisant que par une inégale vitesse de chute de l'hyperglycémie.

Pourquoi donc Houssaye et La Barre ont-ils obtenu des données expérimentales différentes des nôtres? Nous ne pouvons nous expliquer cette divergence que par des raisons purement techniques qui auront déterminé dans leurs expériences de transplantation des imperfections de l'irrigation sanguine. Il est vrai que La Barre opérait — il l'a signalé ultérieurement — sur des animaux préalablement décapsulés ; mais, contrairement à l'idée qu'il a émise, il ne nous paraît pas qu'il faille rapporter à cette cause ses résultats négatifs. Nous avons, en effet, avec Mme Gayet et Mlle Guillaumie, étudié méthodiquement l'influence exercée par l'ablation des deux surrénales sur la glycémie de chiens diabétiques auxquels nous transplantions un pancréas ; il en est résulté que cette ablation, loin d'empêcher le retour du sucre sanguin à la normale, le rendait généralement plus rapide ; ajoutons qu'il tendait à empêcher le retour de l'hyperglycémie après suppression de la greffe pancréatique.

***

En définitive, nous ne sommes en mesure, n'ayant pas porté nos expériences sur ce point, ni d'infirmer ni de confirmer que le système nerveux exerce pour sa part sur le pancréas une action excito-sécrétoire régulatrice sur la glycémie. Mais à la suite de nos recherches, rien ne nous paraît mieux démontré que ce fait : la possibilité pour le pancréas d'adapter étroitement sa sécrétion d'insuline aux besoins de l'organisme par un mécanisme étroitement humoral, par un mécanisme intrinsèque directement sensible à l'action chimique du sang, sans aucune participation des centres nerveux au processus régulateur.

Du processus humoral quel est, dans le sang, l'agent excitateur? Nous avons, avec M. Hallion, soumis cette question à des investigations pour la plupart antérieures à celles dont nous venons de rapporter les conclusions essentielles. Elles consistaient à sucrer spécialement, chez un chien, le sang artériel du pancréas par une injection continue de glucose, et nous avons constaté, en comparant les résultats ainsi obtenus sur la glycémie à ceux que nous observions en injectant cette substance par une autre voie, que le pancréas réagissait par une sécrétion d'insuline à l'hyperglycémie locale qu'on lui imposait. Déjà ces expériences, qui feront l'objet d'une publication ultérieure, nous avaient conduits à penser que la glande était directement, spécifiquement sensible, en ce qui regarde sa sécrétion interne, à la teneur du sang en glucose, qu'il a précisément pour rôle de régulariser (1).

LA DISSOCIATION CHOLÉ-LIPASIQUE DANS LES NÉOPLASMES BILIAIRES

PAR

P. CARNOT, HANOTTE et E. LIBERT

Nous avons eu pour la première fois, en 1921 (2), l'occasion de montrer les services que peut rendre, pour le diagnostic étiologique, parfois si difficile, des ictères chroniques par rétention, l'examen du suc duodénal obtenu par la sonde d'Einhorn.

Presque immédiatement, Rathery et Cambessédès (3) apportaient à l'appui de nos conclusions une intéressante observation.

Puis Carnot et Gaehlinger (4), revenant sur ce sujet, ont précisé les indications que peut fournir en pareil cas ce mode d'exploration.

Depuis cette époque, le tubage duodénal a pris dans la pratique courante une large place, et de nombreux travaux lui ont été consacrés. S'il en est peu qui aient envisagé uniquement le point spécial qui nous occupe aujourd'hui, en revanche de très nombreuses études, de G. Durand, de Chiray, de M. Labbé et Nepveux, d'autres

(1) HALLION, Progrès récents de thérapie endocrinienne, (Cours de thérapeutique du professeur CARNOT), p. 151, J.-B. Baillière et fils éditeurs.

(2) CARNOT et LIBERT, *Bull. Soc. Méd. des hôpitaux*, 3 juin 1921, p. 836.

(3) RATHERY et CAMBESSÉDÈS, *Soc. Méd. des hôpitaux*, 10 juin 1921, p. 855.

(4) CARNOT et GAEHLINGER, *Paris Médical*, 10 Mai 1923.

encore ont cherché à établir la valeur du tubage duodénal soit dans le diagnostic des affections hépato-biliaires, soit comme moyen d'exploration de la sécrétion externe du pancréas. Nous-mêmes (5) avons, à ce dernier point de vue, montré que, si le tubage duodénal ne permet peut-être pas de déceler aisément et certainement les altérations glandulaires pancréatiques, en revanche il apporte, dans le diagnostic des oblitérations canaliculaires, une précision dont aucune autre méthode ne se montre capable.

Récemment (6) nous avons, dans un cancer du pancréas à forme clinique très spéciale, établi par ce procédé la déficience absolue de la sécrétion externe du pancréas, alors que manquaient les signes classiques de cette déficience.

Nous voudrions aujourd'hui rapporter brièvement une observation dans laquelle nous pûmes, grâce au tubage duodénal porter le diagnostic de néoplasme des voies biliaires, diagnostic qui fut confirmé par l'intervention chirurgicale.

Le 22 février, l'un de nous était appelé par le Dr Hanotte en consultation auprès d'une Américaine âgée de soixante-sept ans, et qui présentait, depuis deux mois, un ictère intense avec cholurie et décoloration des matières.

Le foie était très légèrement augmenté de volume, non douloureux ; il n'existait ni splénomégalie, ni circulation veineuse collatérale, ni ascite. La vésicule biliaire n'était pas nettement perçue. Toutefois, le Dr Arrou, qui examina la malade à quelques jours de distance, trouva la vésicule accessible à la palpation.

Il existait quelques troubles digestifs consistant en inappétence, état nauséeux, langue saburrale, constipation ; l'état général, malgré que la malade eût notablement maigri, était encore assez satisfaisant. Il n'y avait pas de fièvre, pas de frissons, aucun signe qui indiquât cette infection atténuée des voies biliaires si fréquente au cours de la lithiase cholédocienne.

En revanche, deux symptômes inclinaient fortement à poser le diagnostic de lithiase : l'ictère, en effet, s'était montré non pas régulièrement progressif, mais un peu différent d'intensité. D'autre part, dans les antécédents de la malade, on retrouvait des crises douloureuses qui présentaient à peu près les caractères classiques des crises de colique hépatique et rendaient possible l'existence d'une lithiase ancienne.

Pourtant, nous acceptâmes pas sans réserves le diagnostic de calcul du cholédoque et conseillâmes-nous de recourir au tubage duodénal.

Celui-ci fut pratiqué deux jours plus tard, le 24 février. La sonde parvint sans difficultés dans le duodénum, et permit d'extraire un liquide incolore, mais de réaction franchement alcaline, moins visqueux que ne l'est à l'ordinaire la salive déglutie, et qui fut soumis à l'analyse.

Celle-ci fournit trois renseignements essentiels :

a. Les *pigments biliaires faisaient défaut et la réaction de Grimbert était négative* ;

b. Les *réactions de l'hématine étaient fortement positives*;

c. Les *ferments pancréatiques*, et notamment la *lipase, étaient présents dans le liquide duodénal, et d'activité normale*.

De ces renseignements, nous avons conclu à la présence d'un néoplasme, oblitérant complètement les voies biliaires, mais respectant les canaux pancréatiques, et nous avons pensé pouvoir le localiser avec vraisemblance sur la voie biliaire principale.

Si nous discutons, en effet, les différentes éventualités que l'on peut rencontrer dans les ictères chroniques, nous voyons que :

A. Le *calcul du cholédoque* *a*) occasionne une rétention biliaire (rarement absolue d'ailleurs) ;

b) respecte la perméabilité pancréatique;

c) n'occasionne qu'exceptionnellement de suintement sanglant.

Les *malformations et compressions des voies biliaires, (adénopathies biliaires, etc.)*, se comportent de même.

B. Le *cancer de la tête et du pancréas* *a*) occasionne : une rétention pancréatique précoce ;

b) une rétention biliaire.

c) ne donne pas lieu, en général, à un suintement sanglant intraduodénal.

Il en est de même de l'*ampullome vatérien d'origine wirsunghienne* qui obture les canaux pancréatiques (réserves faites pour l'existence de canaux accessoires débouchant à distance).

C. Le *cancer cholédocien* se caractérise par : *a*) une rétention biliaire;

b) une perméabilité pancréatique ;

c) la présence de sang intraduodénal, les voies biliaires, libres au-dessous de la tumeur, pouvant laisser écouler le sang dans l'intestin.

Il en est de même de l'*ampullome d'origine cholédocienne*.

Dans le cas qui nous occupait, nous avons conclu à l'existence d'un néoplasme cholédocien ou vatérien, et nous écrivîmes au Dr Hanotte : « De l'examen (du liquide duodénal) que nous venons de faire, nous sommes en droit de conclure à une oblitération cholédocienne complète, et à une perméabilité de la voie pancréatique ; la présence de sang, pour n'être pas absolument inconciliable avec l'idée d'un calcul cholédocien enclavé, est cependant beau-

(5) Carnot et Libert. *Journal Médical français*, décembre 1924.

(6) Carnot et Libert, *Arch. des Mal. de l'Appareil digestif et de la Nutrition*. M. XVI, n° 7, juillet 1926, p. 780.

coup plus en faveur d'un néoplasme, en communication avec l'intestin, comme le serait un cancer des voies biliaires, inférieures ou de l'ampoule de Vater. »

Confirmation a été donnée par l'intervention chirurgicale, et pratiquée le 5 mars par le Dr Arrou.

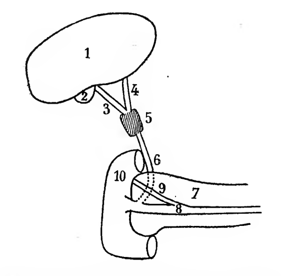


Figure schématique permettant de comprendre les indications fournies par le tubage duodénal dans cette observation.

1, Foie; 2, vésicule biliaire; 3, canal cystique; 4, canal hépatique; 5, virole cancéreuse; 6, canal cholédoque; 7, pancréas 8, canal Wirsung; 9, canal de Santorini; 10, duodénum.

La lésion cancéreuse obstrue complètement les voies biliaires, mais le suintement sanglant auquel elle donne naissance peut s'écouler librement dans le duodénum par le cholédoque perméable (6). Les voies pancréatiques (8 et 9) sont perméables et permettent le libre écoulement dans le duodénum d'un suc pancréatique actif.

Celui-ci a bien voulu nous communiquer un compte rendu de l'intervention : « Incision de Kehr ; exploration de la vésicule qui est moyennement distendue, ne renferme pas de calculs, et n'est pas transformée en hydrocholécyste.

Au confluent du cystique et du cholédoque, les voies biliaires sont, sur une longueur de 2 à 3 centimètres, transformées en une *masse néoplasique*, de la grosseur de l'index, adhérente au voisinage, de consistance ligneuse, impossible à extirper. Pas de calculs cholédociens Cholécysto-jéjunostomie. »

En résumé, dans ce cas où la clinique seule ne permettait pas un diagnostic étiologique précis, l'examen du suc duodénal nous a permis au contraire, d'approcher de très près la vérité. Il y a là, nous semble-t-il, un procédé de diagnostic inoffensif, d'exécution facile, et capable de fournir des indications capitales.

La seule objection que l'on puisse faire à la mise en œuvre de ce procédé, c'est la difficulté que rencontre parfois, (chez des sujets amaigris, dont l'estomac est atone et ptosé), l'olive métallique pour franchir le pylore. Il en était ainsi dans le cas que nous avons publié en 1921. Nous eûmes alors recours à l'emploi du repas huileux de Boldyreff ; celui-ci provoque, comme on sait, un reflux duodéno-gastrique, et l'on peut alors extraire à la sonde, de l'estomac, le liquide qui sera examiné, au point de vue de la recherche des pigments et des sels biliaires d'une part, de la lipase pancréatique d'autre part.

Avec ou sans tubage duodénal, l'examen du liquide fournira, bien souvent, pour le diagnostic, des précisions utiles.

CE QUE VAUT ACTUELLEMENT LA CHOLÉCYSTOGRAPHIE

PAR

le Dr NEMOURS-AUGUSTE

La cholécystographie, que Graham et ses collaborateurs ont eu le mérite d'inventer en 1924, est une des plus belles acquisitions médicales des temps modernes. Si au début le procédé semblait audacieux et a valu bien des critiques à ceux qui l'ont adopté, il est à l'heure actuelle employé par tous et de jour en jour on se plaît à en reconnaître l'importance.

Depuis que M. Tuffier et nous-même l'avons fait connaître en France, nous l'employons systématiquement dans l'étude de la vésicule biliaire et du syndrome abdominal droit.

Pour appliquer cette méthode avec fruit, il faut la bien comprendre et connaître aussi les travaux récents qu'elle a fait naître et qui permettent de saisir la vie de l'arbre biliaire, car nous n'avons là en réalité qu'un test de la fonction hépatique et des voies biliaires, qui sert accessoirement au diagnostic des maladies.

Grâce à elle, la vésicule que l'on voit peut être étudiée « vivante ».

Choix du mode d'examen. — Deux voies son pratiquement employées : la voie intraveineuse, la voie buccale.

Nous préférons, quant à nous, la première, qui permet au produit opaque d'arriver directement dans le foie sans intermédiaire.

L'expérience de tous ceux qui ont employé le tétraiodophénol phtaléine en injection, est que, lorsque celle-ci est correctement faite, les accidents ne sont pas plus fréquents que par la voie buccale, au contraire. Pour notre part, nous avons pratiqué jusqu'à présent près de 150 examens intraveineux, sans incidents. C'est aussi l'opinion de Gaston Durand et de Macammar en France, c'est enfin celle de Graham qui rapportait plus de 1 400 injections sans ennui. Nous ne voyons qu'une contre-indication : les cardiaques non compensés.

Lorsqu'on fait absorber ce produit par la bouche, on est obligé, soit de l'enrober dans un protecteur quelconque sous une forme pilulaire, soit l'administrer, comme nous l'avons récemment proposé, sous forme de composition liquide, le tétrachol.

Dans l'un ou l'autre cas, avant d'arriver dans le grêle pour être absorbé, le produit traverse l'estomac, et nous savons que l'évacuation de celui-ci diffère, chez les sujets sains, suivant que nous aurons affaire aux hypersthéniques à évacuation rapide ou aux hyposthéniques à estomac allongé, à contractions peu marquées à évacuation retardée. Plummer a observé que chez un certain type de malades achlorhydriques, dont le métabolisme basal est bas, on trouve souvent une ombre faible ou inexistante. L'absorption, enfin, par la muqueuse intestinale ne se fait pas constamment avec la même rapidité chez tous les individus, et s'il s'agit de pilules, on les rencontre souvent dans le gros intestin non ouvertes.

Nous verrons plus loin que l'étude de la «teinte», dont l'importance est grande, ne peut porter ses fruits que si l'on a une dose connue dont la proportion est toujours la même par kilogramme d'animal, ce qui est impossible à réaliser par la voie buccale.

Dans les cas douteux et difficiles, d'ailleurs, les partisans de la voie buccale ont recours à la voie intraveineuse comme contrôle : c'est l'avis de Kirklin, défenseur de la méthode buccale.

Nous allons d'abord étudier la physiologie de la vésicule, comme nous le permet l'exploration cholécystographique ; nous verrons ensuite la technique et ce que l'on peut attendre de la méthode de Graham.

Excrétion par le foie. — Rosenthal a établi, en diminuant progressivement la surface du foie chez le lapin, que cet organe ne pouvait plus excréter le produit du sang circulant en quantité suffisante pour rendre la vésicule visible lorsqu'il était réduit de deux tiers.

Ainsi donc une vésicule peut n'être pas visible, quoique saine, chez un cirrhotique par exemple, ou chez des malades atteints ou non d'affections vésiculaires et d'insuffisance hépatique marquée.

En s'écoulant du foie, la bile teintée par le produit opaque arrive d'abord jusqu'au sphincter de Gage Oddi, qui, entre les digestions, se trouve occlus. Les recherches récentes de Meltzer et Lyon ont accordé une importance capitale à ce sphincter, qui se laisserait ouvrir au moment de l'arrivée des aliments et sous l'influence de l'excitation produite par certains liquides, sulfate de magnésie par exemple. Ce sphincter étant fermé, la bile continue à se déverser, emplit peu à peu le cholédoque et la vésicule.

On conçoit qu'une maladie de l'embouchure du cholédoque ou du duodénum puisse laisser couler continuellement la bile, qui ne pourrait plus s'emmagasiner en quantité suffisante dans la vésicule.

Il va sans dire que la perméabilité des voies biliaires est indispensable et qu'une occlusion du cystique par calcul ou plus rarement par brides peut rendre l'épreuve négative ou très faiblement positive.

Au fur et à mesure de son arrivée dans la vésicule, la bile se concentre.

Concentration de la vésicule. — Les anciens physiologistes connaissaient cette fonction par l'expérience sur les animaux ; on peut s'en rendre compte par la cholécystographie en faisant un cliché dans les mêmes conditions techniques à des intervalles différents après une injection. La première ombre sera plus large, plus claire que la seconde et cette opacité varie avec le pouvoir de la concentration.

Ainsi les biles épaisses et de couleur foncée sont normales et dépendent de cette fonction.

Bollmann, Caylor et Kirklin de la clinique Mayo ont étudié le rapport de la concentration de la bilirubine et des produits utilisés pour la cholécystographie.

Au moment de l'examen cholécystographique, le malade était préparé comme pour l'intervention ;

la bile examinée était obtenue par cholécystectomie ou par ponction de la vésicule.

A. Dans le groupe des cas où la concentration de la bilirubine était inexistante ou faible, moins de 10 milligrammes p. 100, la radiologie ne révélait aucune ombre.

B. Lorsque la concentration était comprise entre 10 et 50 milligrammes p. 100 centimètres cubes, la réponse cholécystographique était inégale.

C. Dans le dernier groupe enfin, la concentration très élevée, 110 milligrammes p. 100 centimètres cubes, la vésicule donnait rarement une ombre.

Pour le premier groupe le résultat était attendu. Pour le deuxième, concentration normale, réponse cholécystographique diverse; nous verrons que c'est là que réside aujourd'hui la discussion de l'efficacité diagnostique de cette méthode.

Le résultat du dernier groupe est plus intéressant ; il se pourrait que la vésicule, étant remplie d'une bile épaisse à évacuation lente, ne pût laisser pénétrer le milieu cholécystographique. Ceci est d'une grande importance dans la préparation du malade avant l'examen. Nous avions remarqué qu'il était préférable d'activer le vidage de la vésicule en incorporant au repas de la veille un œuf et de la crème.

Certaines de ces vésicules à concentration élevée possèdent une muqueuse hypertrophiée; certaines étaient atteintes de cholécystite chronique par places et les parois de la muqueuse en d'autres étaient hypertrophiées.

Ainsi donc une vésicule malade dans une de ses parties peut être en hyperfonctionnement en d'autres, et la somme pourra être soit une concentration normale de la bilirubine, soit une vésicule qui se remplira.

Vidage de la vésicule. — Une autre fonction de la vésicule est de se débarrasser de la bile, Le mécanisme par lequel elle se vide n'est pas entièrement connu. Les anciens physiologistes, Brucke, Meyer, pensaient que les contractions actives jointes à la pression déterminée par le remplissage de l'estomac suffisaient à l'évacuer.

Pour Meltzer, Mann, le vidage est dû au réflexe duodéno-vésiculaire : ouverture du sphincter de Gage Oddi, et aux contractions.

Fitts et Kirklin, étudiant le vidage de la vésicule par la cholécystographie et le tubage duodénal, ont pu retirer une certaine quantité de tétraiode par la sonde avant et après injection de sulfate de magnésie. Dans le second cas, la quantité de tétraiode prélevée était infiniment plus grande, environ de 1 à 10 ; ils ont noté en même temps qu'ils ne voyaient aucune contraction.

Pour Graham et ses collaborateurs, les contractions existent peut-être, mais ils ne les ont jamais observées au cours des interventions, même après excitation par le courant électrique.

Pour eux, les facteurs principaux de l'évacuation sont par ordre d'importance :

L'arrivée constante de bile fraîche qui lave progressivement la vésicule. Copher injecta de lipiodol la vésicule d'un chien, lia l'hépatique et remarqua que, malgré l'alimentation ordinaire, trente jours plus tard cette vésicule contenait encore du lipiodol ;

La succion faite sur le cholédoque par le péristaltisme duodénal, soit lorsdu passage des aliments, soit après injection de substances dites activant les contractions et qui ne feraient qu'activer le péristaltisme duodénal. Graham, pour cette démonstration, a réalisé sa fameuse expérience de vésicule de caoutchouc chez le chien, soustraite à l'influence de la pression abdominale. Il la remplit par une injection intraveineuse : ce ballon se comporte comme une vésicule normale, il se vide, quoique plus lentement, et son opacité est moins marquée.

L'expérimentation montre d'autre part que chaque contraction duodénale laisse sourdre un peu de bile (Fitts).

Viendraient ensuite les variations de la pression abdominale, enfin les *contractions* auxquelles Mc Master et Elmann, Higgins et Mann accordent une grande importance : elles évacuent, pour ces auteurs, 60 p. 100 du contenu de la vésicule.

Boyden a remarqué qu'un repas de jaune d'œuf et de crème fait disparaître l'ombre de la vésicule. Copher et Kodama emploient l'acide oléique ; nous nous sommes bien trouvé d'un mélange de lécithine, d'acide oléique et de sels biliaires.

Cette action des corps gras et du lavage de la vésicule par la bile fraîche nous permet de mieux comprendre l'action des diarrhées post-prandiales de Linossier et du soulagement qu'elles apportent aux malades.

Comment examiner une vésicule biliaire avec ce que nous savons actuellement de sa physiologie. — Avant d'examiner un malade par la méthode de Graham, il convient de faire un examen radiologique sans préparation, pour bien s'assurer que la vésicule n'est pas visible.

La veille de l'examen, au repas du soir s'il s'agit d'injection intraveineuse, au repas de midi si on

emploie la voie buccale, nous conseillons un œuf et de la crème.

Quatre heures et huit heures après l'injection, on prend un cliché : la première ombre est plus grande et moins nette que la seconde.

Nous faisons ensuite vider la vésicule par un repas de Boyden ou un autre moyen, on radiographie à nouveau pour noter les variations de *volume* et de *teinte* dont on ne saurait trop signaler l'importance.

On doit s'efforcer d'apprécier la valeur de l'ombre normale, et un des meilleurs moyens à notre avis est de la comparer à des images osseuses du cliché, par exemple aux apophyses transverses des premières lombaires, sur le même sujet, d'un cliché à un autre, en se mettant dans les mêmes conditions radiologiques.

La vésicule normale sera celle qui, visible à la quatrième heure, aura le maximum de densité vers la huitième, correspondant au maximum de concentration : sa teinte sera uniforme, ses bords seront nets.

En décubitus abdominal, elle sera située le long de la colonne vertébrale.

En décubitus dorsal, elle sera parallèle au rebord costal droit, comme nous l'avons montré dans nos premières publications.

L'ombre de cette vésicule diminuera dans de notables proportions ou disparaîtra deux heures après l'absorption d'un repas approprié.

On ne peut trop insister sur l'importance capitale de l'examen répété de la vésicule. Les modifications de volume, de teinte, sont trop importantes pour ne pas les faire, et, de même qu'on ne fait pas un diagnostic d'estomac par un seul cliché, de même on ne devrait pas se contenter d'un seul examen dans les cas douteux et difficiles d'un examen de la vésicule biliaire. Et nous pensons que la discussion ouverte sur les vésicules remplies, trouvées malades à l'intervention, serait plus aisée si on se rapprochait plus de la physiologie de l'organe pour en faire l'examen.

La vésicule est malade, on ne voit aucune ombre, le cystique est imperméable ou l'organe est plein de calculs ne se laissant pénétrer ni par la bile, ni par le tétraoide.

On voit la vésicule, mais dans son opacité il existe des taches claires, disséminées, qui sont des calculs.

Les bords peuvent être irréguliers, festonnés dans les cas de cholécystite ou de péricholécystite.

On trouve aussi parfois une ombre sombre au centre, claire à la périphérie, lorsque des adhérences diminuent la lumière. Ou bien des examens faits en différentes positions ne montrent pas de changements de situation.

Parfois l'ombre est à peine perceptible dans les délais normaux, le vidage après repas de Boyden est retardé, il s'agit vraisemblablement d'une muqueuse qui concentre mal, d'une vésicule peu ou pas élastique, comparable en somme à ce ballon de caoutchouc de l'expérience relatée plus haut.

Causes d'erreurs. — Il existe des causes d'erreurs dues à la méthode, d'autres dues à la technique, d'autres enfin tiennent à l'interprétation.

Dues à la méthode. — Ce sont les cas où la vésicule se remplit et paraît normale et où l'intervention décèle une cholécystite chronique plus ou moins étendue.

Dues à la technique. — Faute de vérifier un examen douteux par ingestion, par une injection intraveineuse.

Cas où l'on a négligé de radiographier sans tétraoide et lorsque c'est l'ombre de la vésicule sans préparation spéciale qui est visible.

Cas où l'on prend pour des calculs dans la lumière de la vésicule l'ombre de gaz intestinaux, d'où nécessité d'examiner en deux positions différentes et de faire plusieurs clichés.

Cas où l'on néglige d'étudier la mobilité de la vésicule.

Cas où l'on prend pour une vésicule une languette hépatique ou le rein.

Cas où l'on ne recherche pas la vésicule dans tout le côté droit, de la dixième côte à la fosse illiaque.

Cas où l'on veut attacher trop d'importance au volume de la vésicule, ce qui en réalité n'a pas grande importance.

Cas où l'on a négligé d'étudier le vidage.

Quelle est la valeur diagnostique de ce test? — Pour apprécier la cholécystographie, il faut d'abord résoudre quelques questions et savoir, dans les cas limites :

1º Sur la table d'opération, peut-on se rendre compte macroscopiquement de l'état de la muqueuse vésiculaire?

2º A quel stade l'anatomie pathologique reconnaît qu'une vésicule est saine ou non? Et doit-on admettre comme malade une vésicule qui ne montre que des altérations microscopiques? Doit-on admettre comme pathologique une vésicule sur laquelle on trouve une lésion cicatrisée?

Les signes cliniques eux-mêmes sont variables

à l'extrême : depuis les vésicules calculeuses qui n'ont jamais donné de symptômes pendant la vie et sont des trouvailles d'autopsie, jusqu'aux malades souffrant de crises typiques rapportées à la vésicule, alors que celle-ci est reconnue saine macroscopiquement et microscopiquement.

Lorsque la vésicule ne se remplit pas (il est bien entendu que nous parlons de la méthode intraveineuse), tout le monde est d'accord pour déclarer qu'elle est malade, avec les exceptions connues.

Lorsqu'elle se remplit, les statistiques et les opinions accordent une valeur relative à ce test, car les trouvailles opératoires ne concordent pas avec la réponse cholécystographique.

En Amérique, la statistique de Kirkling et celle de Graham accompagnée d'autres statistiques sont imposantes par leur nombre. Mais on doit reconnaître qu'une statistique ne peut être valable que si tous les cas examinés ont été immédiatement opérés, les vésicules enlevées et soumises à l'examen de l'anatomo-pathologiste, ce qui est impossible; car, d'une part, le chirurgien ne peut enlever une vésicule qu'il croit saine, et nous savons comment il peut se tromper, et d'autre part on ne peut faire opérer un malade dont les crises ne sont pas suffisamment caractérisées.

Graham, dans sa statistique de 1 246 malades examinés par la cholécystographie, a enlevé 147 vésicules et les a soumises à l'examen microscopique. Dans 143 cas le diagnostic par les rayons X était correct, ce qui fait un pourcentage de 97,28 de diagnostics exacts.

L'auteur reconnaît avoir examiné macroscopiquement des vésicules chez des malades opérés pour autre chose et avoir eu sensiblement la même impression d'exactitude. Il reconnaît pourtant que parmi les cas dits normaux il aurait pu trouver des erreurs, s'il avait opéré.

Kirkling trouve un pourcentage de 98,4 de diagnostics exacts de la cholécystite calculeuse.

Dans 111 cas de vésicules considérées normales à l'opération, l'erreur était de 24 p. 100. Il admet que ce chiffre aurait pu être diminué par le contrôle intraveineux.

Il insiste aussi sur la *teinte* qui lui permit de faire 88 p. 100 de diagnostics exacts dans les cas de cholécystite chronique et calculeuse.

En France, les statistiques sont moins imposantes.

Gaston Durand, dans son enseignement à la consultation du tube digestif du service de M. Enriquez, considère qu'une vésicule visible peut être pathologique ; il trouve que l'on doit être réservé dans l'appréciation des lésions microscopiques ; une vésicule invisible est sans conteste malade.

R.-A. Gutmann, dans l'enseignement de la consultation du tube digestif du service du professeur Gosset, arrive, au point de vue de la visibilité nette ou de l'invisibilité nette de la vésicule, aux conclusions suivantes :

Une vésicule invisible, les lésions hépatiques étant éliminées, est soit très malade, soit obstruée. Une vésicule visible nettement peut par contre être très lésée, et il a divers cas où, la vésicule étant normalement visible, il a fait opérer les malades et où l'examen histologique a montré des lésions muqueuses et pariétales avancées.

Ces auteurs ne précisent pas la manière exacte dont l'examen a été fait, si on a étudié les modifications de l'ombre à des heures différentes ou après repas de Boyden.

Sans pouvoir approcher par le nombre des statistiques américaines, nous avons examiné plus de 200 malades dont une trentaine ont été opérés. Nous sommes de l'avis des auteurs précédemment cités sur l'importance diagnostique de la non-visibilité d'une vésicule par la cholécystographie.

Pour les vésicules visibles, c'est-à-dire diagnostiquées normales, quelques-unes ont été opérées (pas en assez grand nombre pour nous donner une certitude). Nous pensons qu'il faut pratiquement considérer comme normales les vésicules examinées comme nous l'avons dit plus haut, et que lorsque la main du chirurgien a été forcée par la clinique, la cholécystographie a eu raison.

Une fois sur sept de nos malades nous nous sommes trompé. Tous présentaient pourtant des crises douloureuses vésiculaires. La vésicule peut souffrir sans lésion micro ou macroscopiquement décelable.

En somme, nous voyons que, dans les cas de vésicule malade, la cholécystographie donne un pourcentage d'exactitude pratiquement absolue : 97, 8 p. 100 de tous les auteurs. Dans les cas les plus difficiles de cholécystite non calculeuse, vésicule microscopiquement ou macroscopiquement malade, sans atteindre cette perfection le pourcentage est suffisamment élevé pour que la découverte de Graham et de ses collaborateurs, encore dans l'enfance, ait bien mérité de la médecine.

Le Gérant : J.-B. BAILLIÈRE

5760-28. — CORBEIL. IMPRIMERIE CRÉTÉ

AFFECTIONS CARDIO-VASCULAIRES ET TRAITEMENT ANTI-SYPHILITIQUE

PAR

M. Alfred COURY

Dès avant la discussion à laquelle a donné lieu la communication de M. Donzelot à la *Société médicale des hôpitaux* (1), nous avions, à propos du procès-verbal, adressé à M. Rist, secrétaire général de la Société, la note que nous reproduisons textuellement plus loin. L'ordre du jour très chargé de cette discussion, le nombre des orateurs inscrits et leur particulière compétence ne nous permirent pas, ainsi que l'exigeait le règlement, de venir à la tribune apporter nous-même nos conclusions. Ce n'était d'ailleurs que des conclusions, et nous avons estimé que, dans un débat de cette importance, il était préférable d'apporter, plutôt que des chiffres et des souvenirs, des faits précis. Le temps ne nous permettant pas alors de colliger et de rédiger nos observations, nous avons remis à plus tard la publication de celles-ci. Nous les apportons aujourd'hui aux lecteurs de *Paris médical*.

Nous tenons d'ores et déjà à affirmer que nous n'accordons à ces observations aucune portée statistique. Les chiffres rapportés au pour cent, surtout quand ils sont de l'ordre des dizaines, ou même de quelques centaines, ont une éloquence dont il y a lieu parfois de se méfier. Aussi nous sommes-nous gardé d'établir un pourcentage quelconque. Nos chiffres n'ont à nos yeux de valeur qu'en tant qu'ils se rapportent à des faits minutieusement observés et contrôlés. Cela seul importe en clinique. Pour l'appréciation de ces faits et des résultats obtenus, nous nous sommes basé :

1° Sur l'étude des phénomènes subjectifs et objectifs présentés par les malades (angine de poitrine d'effort ou de décubitus, dyspnée, symptômes asystoliques) ;

2° Sur des mensurations de la tension artérielle faites à divers appareils en vue d'assurer l'inter-contrôle des différentes méthodes d'exploration tensionnelle (palpatoire, auscultatoire, oscillatoire). Ce contrôle fait, nous avons adopté un seul et même appareil pour chacun de nos malades ;

3° Sur les résultats de l'orthodiagraphie du cœur et de l'aorte avant et après le traitement.

(1) Séance du 18 novembre 1927.

Voici le texte de notre note du 24 novembre 1927 :

« Nous croyons utile de verser au débat soulevé par la communication de M. Donzelot à la séance du 16 novembre et reporté à la séance de ce jour, les chiffres suivants ainsi que les conclusions qu'ils nous paraissent devoir comporter.

Sur 47 cas d'affections cardio-vasculaires dont le diagnostic a été établi cliniquement et radiologiquement (hypertension, hypertrophie du ventricule gauche, aortite, angine de poitrine, artérites oblitérantes, myocardites, asystolies cardio-artérielles), 12 ont été soumis au traitement symptomatique classique, et pour différentes raisons, que leur syphilis fût avérée, probable ou douteuse, n'ont pas suivi le traitement anti-syphilitique, ou n'ont suivi qu'un traitement insuffisant.

I. — Sur ces 12 cas, 9 présentaient un Wassermann négatif, 1 un Wassermann douteux, 2 un Wassermann positif. Sur les 9 cas à Wassermann négatif, il en était 3 où la syphilis était certaine, un où elle était probable, 5 où elle paraissait cliniquement absente.

Sur ces 12 cas non traités spécifiquement, nous avons noté 2 cas de mort par œdème pulmonaire, un cas de mort par syncope, un cas de mort par angine de poitrine, 2 hémiplégies par artérite cérébrale. Les 6 autres cas ont présenté, sauf pour un où l'amélioration a été longue et appréciable, de courtes périodes d'amélioration, mais le plus souvent, une persistance des symptômes subjectifs et objectifs, et, dans 3 de ces cas, une aggravation croissante de ceux-ci.

II. — Les 35 autres cas ont tous été *exclusivement* soumis au traitement antisyphilitique. Dans 4 de ces cas, cependant, en même temps que le traitement spécifique, les malades, en état d'insuffisance cardiaque, ont eu de la digitaline dont ils n'eurent plus besoin ultérieurement.

Sur ces 35 cas, 7 présentaient un Wassermann positif, 1 un Wassermann douteux, 27 un Wassermann négatif. Sur ces 27 derniers cas, la syphilis paraissait probable dans 11 cas, certaine dans 12, et cliniquement absente dans 4.

Sur tous ces cas, après quatre ans d'observation (la même période d'observation que pour le premier lot), nous n'avons eu à déplorer aucun décès. Sauf chez deux malades dont l'une goutteuse, obèse, pesant 120 kilogrammes, d'une hérédité artérielle très lourde, atteinte de crises angineuses subintrantes et chez laquelle le traitement fut institué tardivement, nous avons noté chez tous nos sujets une amélioration considérable et qui se maintient.

Cette amélioration a porté sur les phénomènes subjectifs dont les principaux sont l'angor, la syncope, les palpitations et la dyspnée ; sur la tension artérielle qui a subi une baisse variant de 2 à 7 centimètres pour la maxima et de 1 à 3 pour la minima ; sur le calibre de l'aorte et les dimensions du cœur, vérifiés par M. Bordet ; sur les phénomènes subasystoliques qui, une fois amendés, n'ont plus reparu ; sur les symptômes d'oblitération artérielle dont la claudication intermittente et les douleurs rendaient très pénible la vie de certains de nos malades. Ces derniers, grâce au traitement, sont arrivés à récupérer une activité à peu près normale.

Pour ne pas prolonger aujourd'hui le débat, nous publierons ultérieurement nos observations.

D'ores et déjà, nous nous croyons autorisés à tirer de celles-ci les conclusions suivantes :

1° Dans les affections cardio-vasculaires, comme dans d'autres affections, peut-être ici plus encore, un Wassermann négatif n'a pas grande signification et ne doit, en aucune façon, commander la thérapeutique ;

2° Étant donnée la grande fréquence de la syphilis dans les affections cardio-vasculaires, il serait prudent, une fois écartées les autres causes de ces affections (rhumatisme, goutte, sénilité, saturnisme, diabète, tabagisme), d'instituer un traitement antisyphilitique ;

3° Ce traitement, qui seul a la prétention d'être pathogénique, se justifie d'autant plus que le traitement habituel des affections cardio-artérielles, si héroïque soit-il, est, en somme, un traitement symptomatique ; que la syphilis cardio-artérielle est, presque toujours, sournoisement progressive, et qu'alors même que la sclérose paraît constituée, celle-ci voisine souvent avec des lésions évolutives ;

4° Que, bien choisi et surveillé, un traitement spécifique chez les cardio-artériels suspects de syphilis, *même chez ceux qui sont en période d'insuffisance cardiaque*, comporte beaucoup plus d'avantages que de risques ;

5° Qu'alors même que la spécificité paraît hors de cause, il est utile, en tout cas sans danger, de faire un traitement d'épreuve dont il semble légitime, dans l'état actuel de nos connaissances, de faire bénéficier les malades.

Le problème nous paraît résider beaucoup plus dans le choix du médicament antisyphilitique, de son mode d'administration, que dans le principe de la médication spécifique elle-même.

Si le bismuth, si surtout le novarsenic, aux doses usuelles, comportent des contre-indications et suscitent des réserves parfois justifiées, particulièrement dans les états de déficience cardio-hépato-rénale, il n'en est pas de même du mercure. C'est à ce dernier, sous la forme de cyanure, que nous nous sommes toujours adressé avec les résultats que nous venons de dire. Ce n'est qu'après une suffisante préparation du malade par l'hydrargyre, que, dans certains cas seulement, nous avons eu recours aux médications nouvelles, en vue de consolider les résultats obtenus. Mais nous n'avons utilisé ces médications qu'à des doses sensiblement inférieures à celles qui sont couramment employées. »

Voici, très résumées, nos observations :

A. — Malades n'ayant pas subi de traitement spécifique, ou ayant subi un traitement insuffisant.

OBSERVATION I. — L. C..., quarante-huit ans. Diminution considérable de la mémoire depuis trois ans. Maux de tête, vertiges, aphasie survenant fréquemment depuis deux ans, durant un ou deux jours. Diminution de la vue, constatation de l'albumine dans les urines depuis quatre mois (0gr,50 à 0gr,60), polyurie, pollakiurie. Clangor du deuxième bruit aortique, léger souffle diastolique aortique, pointe du cœur abaissée dans le sixième espace intercostal sur la ligne mamelonnaire. Réflexes normaux, pupilles normales ; tension artérielle (Riva-Rocci) 22-15. Constante d'Ambard 0,064. Urée sanguine 0,26. Wassermann négatif. — *Examen radioscopique* (Bordet) : dilatation hypertrophique du ventricule gauche. Dilatation cylindrique de l'aorte 3,2. Rejet vers la gauche de la portion initiale descendante, opacité exagérée. N'a suivi aucun traitement spécifique. Persistance des symptômes.

OBS. II. — H. P..., cinquante-trois ans. En décembre 1922, violente crise d'angine de poitrine d'effort suivie de plusieurs autres ; à chacune, irradiation au bras gauche. Huit jours après la première crise, le malade est réveillé la nuit par une crise d'œdème aigu du poumon. Expectoration albumineuse, mousseuse, saumonée. Huit mois après, nouvelle crise d'œdème du poumon sans douleur angineuse. Disparition des crises pendant un an et demi. Réapparition de ces crises. Pas de syphilis connue. Cependant une fausse couche de sa femme à cinq mois, deux enfants survenus à terme sont morts tout de suite après. Wassermann négatif. Constante d'Ambard 0,138. Pas d'albumine dans les urines. Premier bruit très sourd, accentuation du deuxième bruit aortique. Pointe dans le sixième espace intercostal sur la ligne mamelonnaire. Pouls à 120. Tension artérielle 15-11 (Riva-Rocci). — *Examen radioscopique* (Bordet) : *10 septembre 1925*. Cœur : point G relevé, arc moyen saillant, pointe abaissée, indice de profondeur 1,6. Aorte : battements faibles, sommet de la crosse normal, aorte ascendante 3. Opacité forte. Accentuation de l'ombre de l'artère pulmonaire et de ses branches hilaires. Le malade suit un traitement symptomatique : iode, strophantine, digitaline, théobromine, régime lacto-végétarien, réduction des liquides, drastiques répétés. — *10 décembre 1925* : mort subite par œdème aigu du poumon.

Obs. III. — M. D..., cinquante-huit ans. Syphilis à vingt-trois ans, hémiplégie à quarante-deux ans, actuellement légère contracture du bras droit. Babinski positif. A suivi le traitement mercuriel par la bouche, traitement très insuffisant et par courtes périodes. *En 1922* fait une série de piqûres de biiodure. Bruits du cœur assourdis, léger souffle systolique aortique, tension artérielle 22-12 (Pachon). Depuis vingt-cinq ans, n'a pas subi d'autre traitement que le traitement ioduré à raison de deux cures par an. Wassermann négatif. Se refuse à tout traitement énergique. Le *31 juillet 1922*, meurt très rapidement d'œdème aigu du poumon.

Obs. IV. — G. A..., trente-sept ans. En 1912, douleurs très violentes à la jambe traitées par Hg. Jaunisse en 1919 suivie de néphrite et traitée par quelques injections de mercure; depuis n'a fait aucun traitement spécifique. Père mort de paralysie générale. — *Mars 1924:* albumine dans les urines de 0gr,25 à 1 gramme. Urée sanguine entre 0gr,30 et 0gr,75. Constante d'Ambard variant entre 0,14 et 0,23. Tension artérielle 19-14 (Riva-Rocci). Deuxième bruit aortique très accentué. Pas de souffle. Pouls à 104. Pas de syphilis acquise connue. Wassermann légèrement positif dans certains laboratoires, négatif dans d'autres. — *Radioscopie* (Bordet) : dilatation aortique 3,6. Opacité marquée, cœur de dimensions normales, légère hypertrophie de la pointe. Refuse tout traitement spécifique. — *1927:* persistance de tous les symptômes urinaires, hématologiques et de l'hypertension. Refuse un nouvel examen radioscopique.

Obs. V. — N. A..., soixante ans. *Décembre 1924:* depuis trois ans douleurs en barre dans la région rétrosternale survenant à la marche, à l'effort et après les repas, avec irradiation au bras gauche, pas de crises nocturnes. Pas de syphilis connue. Wassermann négatif. Léger souffle systolique aortique. Tension artérielle 13-8 (Riva-Rocci). Urée sanguine 0,30. — *Radioscopie* (Bordet) : cœur de dimensions normales. Aorte non dilatée, mais d'opacité marquée surtout au niveau de la descendante. N'est pas soumis au traitement spécifique, mais seulement au traitement iodé, nitrite, tétranitol, théobromine. — *1926:* persistance de l'angor. Perdu de vue.

Obs. VI. — F. B..., cinquante-huit ans. *En 1923*, hémiplégie gauche survenue à l'âge de cinquante-trois ans, aujourd'hui complètement guérie. Polyurie, pollakiurie nocturnes. Céphalée matinale, vertiges, diminution de l'ouïe et de la vue. Pouls à 120. Tension artérielle 20,14 (Riva-Rocci). Urée sanguine 0,80. Wassermann négatif. — *7 mai 1924:* mélæna très abondant; à la suite de cette hémorragie, diminution de la céphalée, des troubles auditifs, visuels (hémorragie par hypertension), abaissement de la tension artérielle à 17-12, pouls à 100, claquement diastolique à l'aorte. — *18 mai 1924:* tension artérielle 20-12, parésie du membre inférieur gauche, jadis hémiplégie. Urée sanguine 0,30. Constante d'Ambard 0,22. — *7 septembre 1926:* malgré le traitement classique (saignées fréquentes, théobromine, strophantus, diète sévère), aggravation des symptômes et albuminurie. Apparition de crises d'angine de décubitus et d'asthme cardiaque. Actuellement, dilatation du cœur, phénomènes asystoliques qui vont en s'aggravant.

Obs. VII. — N. C..., cinquante-neuf ans. En 1917 chancre syphilitique à quarante-cinq ans. Reçoit en tout vingt-cinq injections mercurielles sous-cutanées. Depuis, cessation de tout traitement. — *1920:* à cinquante-huit ans, ictus suivi d'hémiplégie droite avec aphasie ayant duré un mois. Marche en fauchant, dysarthrie, contracture brachiale, grande exagération des réflexes, extension du gros orteil. Tension artérielle 18-9 (Riva-Rocci). Inégalité pupillaire. Argyll léger. Léger souffle systolique. Tachycardie. Douleurs angineuses à l'effort et nocturnes. Wassermann positif. Traitement symptomatique et pilules mercurielles. Persistance depuis quatre ans des phénomènes d'angor. Perdu de vue.

Obs. VIII. — L. D..., quarante-deux ans. Syphilis à l'âge de quatorze ans. Mal traitée au début (quelques frictions par an). Depuis l'âge de trente-huit ans seulement, fait tous les ans une série de novarsénobenzol (six piqûres) et de bismuth (cinq piqûres) à des doses qu'il ne peut préciser. Wassermann négatif, bruits du cœur très sourds. Tension artérielle 13-8 (Riva-Rocci). — *25 juin 1926:* meurt subitement à quarante-trois ans.

Obs. IX. — L. K..., quarante-cinq ans. *5 juillet 1927:* depuis quatre ans douleurs rétrosternales en barre survenant après les repas, à la fatigue, irradiées au cou, au bras gauche. Bruits du cœur normaux. Pointe abaissée. Tension artérielle 10-7 (Riva-Rocci). — *Radioscopie* (Bordet) : allongement hypertrophique du ventricule gauche, pointe abaissée, aorte ascendante 2,9. Visibilité très grande de la descendante. Wassermann négatif à plusieurs reprises. Refuse tout traitement spécifique. Soumis au traitement symptomatique. Aucune amélioration. Persistance des douleurs angineuses.

Obs. X. — M. M..., soixante-trois ans. *En 1919:* apparition de douleurs rétrosternales irradiant aux deux bras, survenant à la marche, à la fatigue et à l'effort. Souffle systolique aortique. Tension artérielle 15-9 (Riva-Rocci). Réflexes pupillaires et patellaires normaux. Pas de fausses couches. Pas de syphilis connue. Wassermann légèrement positif. Ni sucre, ni albumine dans les urines. Refuse un traitement spécifique énergique. Prend de temps en temps des pilules de Ricord et un traitement symptomatique. Persistance des douleurs angineuses. — *12 juillet 1922:* mort subite dans une crise d'angine de poitrine.

Obs. XI. — F. L..., soixante-sept ans. Douleurs angineuses à la marche, souffle systolique aortique et souffle systolique mitral, pas de syphilis connue. Wassermann négatif, albumine dans les urines 0,10. Urée sanguine 0,32. — *2 juillet 1927:* malgré régime et traitement suivis depuis 1918, persistance des douleurs angineuses, albumine dans les urines (0gr,10 à 0gr,20), œdème des membres inférieurs. Constante d'Ambard 0,077. Tension artérielle 16-7 (Riva-Rocci). Traitement symptomatique. Théobromine, iodure, trinitrine. — *Radioscopie* (Bordet) : aorte non dilatée mais du type sénile, cœur augmenté de volume. Persistance de l'angor.

Obs. XII. — A. D..., soixante-douze ans. Douleurs rétrosternales à la fatigue, après le repas, sans irradiation. Bronchites fréquentes l'hiver, emphysème pulmo-

naire, premier bruit sourd et prolongé avec léger souffle systolique à la pointe. Pas de dyspnée nocturne. Réflexes et pupilles normaux. Pas de symptômes urinaires. Urée sanguine 0,50. Wassermann négatif. Tension artérielle 15-9 (Vaquez-Laubry). — *Radioscopie* (Bordet) : dilatation hypertrophique du ventricule gauche, dilatation cylindrique de l'aorte 4 centimètres. Opacité en rapport avec l'âge. N'a pas suivi de traitement spécifique en raison de l'âge et de l'absence de tout signe de probabilité. Traitement symptomatique (strophantus, iode, théobromine). Très amélioré par ce traitement, disparition des douleurs. Va aussi bien que possible. Tension artérielle invariable.

B. — Malades ayant subi le traitement spécifique.

Obs. XIII. — L. B..., cinquante ans. Dyspnée à la marche et à l'effort depuis un an. Pas de dyspnée nocturne. Pas de syphilis connue. Trois enfants bien portants. Réflexes normaux, pupilles normales. Tension artérielle 17-10 (Riva-Rocci). Cœur augmenté de volume. Premier bruit sourd, prolongé, extrasystoles. Foie augmenté de volume et légèrement douloureux. Très léger œdème des membres inférieurs, tachycardie. — *Radioscopie* (Bordet) : cœur de dimensions normales. Aorte de calibre normal, mais opaque. Il y a dix-sept ans le malade aurait eu une affection vénérienne dont il ne peut déterminer la nature. Wassermann toujours négatif. Après quinze injections de cyanure de mercure, la tension artérielle tombe à 15 1/2-9 1/2, puis après la vingtième piqûre à 14-9. Malgré une vie très active, l'essoufflement n'a plus reparu.

Obs. XIV. — E. S..., quarante-huit ans. Légère albuminurie depuis 1924 (0,50 à 0,60 p. 1000). Urée sanguine entre 0,40 et 0,50. A eu la syphilis en 1904. A suivi un traitement mercuriel dans les premières années. Ne s'est pas traité depuis sept ans. Wassermann négatif. Céphalée matutinale. Clangor aortique, tachycardie. Tension artérielle (Riva-Rocci) 22-14. Constante d'Ambard 0,12. — *Radioscopie* (Bordet) : cœur fortement convexe, pointe arrondie, flèche 2,2. Aorte ascendante 3,7. Opacité marquée. Surélévation de la crosse. Après seize piqûres de cyanure, tension baisse à 17-11 1/2. Disparition de la céphalée. L'urée sanguine tombe de 0,42 à 0,38, l'albuminurie de 0,40 à 0,18. La constante d'Ambard de 0,12 à 0,09 et cela malgré un régime normal.

Obs. XV. — H. P..., cinquante-trois ans. Iridochoroïdite vraisemblablement spécifique. Violents vertiges. Bourdonnements d'oreilles. Chutes ou perte de connaissance sans convulsions, sans perte de la mémoire. Céphalée violente, surtout la nuit. Palpitations, tachycardie. A eu de fréquentes attaques de goutte qu'on retrouve dans ses antécédents héréditaires : père mort d'angine de poitrine, grand-père mort subitement. A eu des poussées hypertensives allant jusqu'à 30 Mx. Tension habituelle 22-12 (Riva-Rocci). Depuis six mois, douleurs rétrosternales avec irradiation cervicale, auriculaire, brachiale et interscapulaire. Souffle systolique aortique. Angor d'effort, rarement nocturne. Wassermann négatif. Constante d'Ambard 0,07. Pèse 95 kilogrammes. — *Radioscopie* (Bordet) : Cœur : contour gauche arrondi, pointe arrondie, indice de profondeur exagéré. Aorte ascendante 3,7. Opacité marquée. Sommet de la crosse surélevé. Traitement antisyphilitique (cyanure et iodure) sans effet appréciable sur les douleurs angineuses. Tension abaissée à 20-10 1/2.

Obs. XVI. — R. M..., trente-cinq ans. Syphilis en 1907. Quatre-vingts piqûres de benzoate en 1907 et 1908. Les années suivantes, cure de liqueur de Van Swieten, puis arrêt de tout traitement jusqu'en 1914. Céphalée nocturne et diurne. Wassermann négatif. Palpitations. Inégalité pupillaire. Réactions pupillaires très faibles. Réflexes normaux. Extrasystoles. Clangor aortique. Tension artérielle 24-12 (Riva-Rocci). — *Radioscopie* (Bordet) : forte hypertrophie du ventricule gauche. Aorte large 3,1, opaque. Après quarante injections de cyanure, disparition des symptômes subjectifs, la tension baisse à 16-10. Après six mois de suppression de traitement, la tension remonte à 19-10. Nouvelle série de cyanure retour de la tension à 16-10.

Obs. XVII. — M. L..., cinquante-sept ans. A la marche, douleurs au mollet droit. Tension artérielle 15-10 (Pachon). Disparition du pouls pédieux à droite. Oscillations très légères de ce côté. Apparition de celles-ci à 11. Disparition à 5. Index oscillométrique 2. Du côté gauche au contraire, maxima 20, minima 15, index 10. Bruits du cœur assourdis. Ni sucre, ni albumine dans les urines. Wassermann négatif, mais syphilis certaine remontant à 1887, insuffisamment traitée (pilules, frictions). Perforation de la cloison. — *Radioscopie* (Bordet) : cœur normal, aorte opaque, calibre de l'ascendante 3,2. Après vingt injections de cyanure, tension artérielle à 10,8, disparition de la douleur du mollet. Le malade n'est plus revu.

Obs. XVIII. — M. K..., cinquante-sept ans. Depuis deux ans, douleurs rétrosternales en barre et interscapulaire; irradiation au cou, au bras gauche, puis au bras droit. Angor de décubitus. Palpitations. Une fausse couche au début de son mariage. Mari mort de diabète. Syphilis inconnue. Wassermann négatif. Réflexes et pupilles normaux. Clangor aortique. Léger souffle systolique aortique, tachycardie. Pas d'albumine dans les urines. Urée sanguine 0,47. — *Radioscopie* (Lucy) : aorte ascendante 3,2. Aorte descendante très visible. Ventricule gauche hypertrophié. Diamètre longitudinal 16. Diamètre transversal 15. Tension artérielle 25-13 (Riva-Rocci). Supporte très mal l'iodure et la trinitrine. Après vingt piqûres de cyanure, persistance des douleurs, mais diminution des diamètres du cœur. Diamètre transversal 13 et longitudinal 14. Diminution du diamètre de l'ascendante. Urée sanguine 0,30. Tension artérielle 21-12. Après la quarantième injection de cyanure, disparition de tous les signes fonctionnels et des douleurs angineuses. La tension baisse à 19-11, les dimensions de l'aorte restent les mêmes.

Obs. XIX. — L. F..., quarante-cinq ans. Tabes fixé datant de quinze ans avec crises gastriques très violentes. Au début, traité depuis 1918 par le galyl, le novarsénobenzol et le benzoate de mercure. En *1919*, série de quatre piqûres de calomel. Wassermann négatif. En *1922*, douleur rétrosternale avec irradiation brachiale survenant à l'effort et la nuit. Léger souffle systolique aortique. Premier bruit assourdi. — *Radioscopie* (Bordet) : aorte ascendante 3,4. Cœur de dimensions normales. Tension artérielle 20-10 (Pachon). L'angor persiste jusqu'à 1924, non amélioré par le traitement habituel. En *1924*, après vingt-cinq injections de cyanure, arrêt

définitif des douleurs angineuses. Tension artérielle abaissée à 16-9. Impressionné par ce résultat, le malade fait régulièrement tous les ans trois séries de vingt-cinq injections de cyanure.

OBS. XX. — J. G..., quarante ans. Observé en 1925, présente depuis deux mois deux ordres de symptômes : 1° symptômes cérébraux consistant en fixité du regard pâleur, absence, avec engourdissement du bras gauche sans douleur, véritable éclipse cérébrale, survenant au repos; 2° à la fatigue, à la marche rapide, douleurs épigastriques avec irradiation brachiale disparaissant au repos. Sa femme a eu deux fausses couches. Pas de syphilis avouée. Céphalée nocturne depuis trois mois. Tension artérielle (Vaquez) 12 1/2-9, clangor aortique. Disparition du choc apexien; premier bruit sourd et prolongé. Réflexes pupillaires normaux, rotuliens exagérés. — *Radioscopie* (Bordet) : aorte non dilatée mais opaque (2,6). Cœur de dimensions normales. Wassermann très fortement positif. Dès la cinquième injection de cyanure, disparition de la céphalée nocturne, des éclipses cérébrales et disparition totale et définitive des douleurs angineuses. Fait depuis tous les ans, en dehors du traitement arsenical, deux séries de cyanure. Tension invariable.

OBS. XXI. — M. D..., trente-neuf ans. Tabes spécificité ignorée. Tension artérielle 20-13 (Pachon). Wassermann positif. Palpitations, léger essoufflement. Après trente injections de cyanure, disparition de l'essoufflement ; abaissement de la tension artérielle à 19-10 (Pachon). Après un an de traitement, la tension est à 12-7 (Riva-Rocci). Le malade continue son traitement spécifique sous forme d'une triple série de cyanure, novar et bismuth.

OBS. XXII. — G. F..., cinquante ans. Sclérose pulmonaire d'origine spécifique. Bronchites répétées, syphilis contractée en 1892. Wassermann fortement positif, Bruit de galop, tachycardie. Tension artérielle : 18-12 (Riva-Rocci). — *Radioscopie* (Bordet) : hypertrophie du ventricule gauche. Aorte de dimensions normales, mais très opaque. Abolition des réflexes rotuliens et achilléens. A l'effort, douleur rétrosternale avec engourdissement du bras gauche. Ces douleurs et engourdissement durent depuis trois mois. Après vingt injections de cyanure, la tension tombe à 15-10. Disparition de l'essoufflement et des douleurs. Depuis 1925, deux cures de cyanure par an.

OBS. XXIII. — M. G..., cinquante ans. Mariée à vingt-sept ans, sept fausses couches, un mort-né. En 1923, dyspnée, palpitations, tachycardie. Tension artérielle 22-13 (Riva-Rocci). Souffle systolique et clangor aortiques. Ovariectomie double pour fibrome en 1913. Wassermann négatif. — *Radioscopie* (Bordet) : légère dilatation hypertrophique du ventricule gauche. Aorte de dimensions normales mais opaque. Après seize piqûres de cyanure, la tension tombe à 19-11 ; disparition des phénomènes subjectifs.

OBS. XXIV. — H. H..., soixante ans. Spécificité ignorée. Légère albuminurie. Urée sanguine 0,70 ; K = 0,185. Engourdissement et parésie du bras et de la jambe gauches, affaiblissement intellectuel. Tension artérielle relevée à Saint-Nectaire : 24-15 en position verticale (Pachon). Réflexes normaux. Pupilles normales. — *Radioscopie* (Bordet) : cœur normal, aorte très large, 4,3 et opaque. Assourdissement des bruits du cœur. Pas de souffles, Wassermann très fortement positif. Après vingt injections de cyanure, disparition des phénomènes brachiaux, de l'albuminurie. Urée sanguine 0,40. Abaissement de la tension qui de 18-9 (Vaquez-Laubry) (position couchée) avant le traitement, tombe à 15-6 1/2. Pas de souffle diastolique aortique. Depuis, le malade fait tous les ans deux séries de cyanure et deux séries de novarsénobenzol.

OBS. XXV. — J. A..., quarante-neuf ans. Essoufflement, extrasystoles. Souffle systolique aortique. Premier bruit mitral prolongé et soufflant. Albuminurie (0,65). Urée sanguine : 0,33. Tension artérielle (Riva-Rocci), 15-9. Wassermann suspect, Hecht légèrement positif. — *Radioscopie* (Bordet) : légère augmentation de volume du ventricule gauche. Aorte ascendante 2,8, opaque, sommet élevé. Après trente injections de cyanure, disparition des phénomènes subjectifs, de l'albuminurie. — *Nouvelle radioscopie* (Bordet) : aorte de mêmes dimensions et opacité. Légère diminution du volume du cœur. Tension artérielle 13-9.

OBS. XXVI. — D. O..., soixante-cinq ans. En 1921, syncope prolongée, douleurs précordiales à la marche, à la montée, et irradiations brachiales. Aucun symptôme urinaire. Wassermann négatif, mais syphilis certaine à vingt-trois ans. Urée sanguine 0,66. Traité exclusivement au début de sa syphilis pendant trois mois par le sirop de Gibert. Depuis, cure iodurée de temps en temps. Artères dures et sinueuses ; bruits du cœur très sourds. Pas de choc précordial. Souffles systolique et diastolique aortiques avec clangor marqué. Extrasystoles fréquentes. — *Radioscopie* (Bordet) : dilatation hypertrophique moyenne du ventricule gauche. Aorte large 3,3 et de forte opacité. Contours parallèles, sommet de la crosse élevé. Tension artérielle 15-6 (Riva-Rocci). Après vingt piqûres de cyanure, disparition des phénomènes subjectifs qui, depuis 1925 le malade continuant un traitement mixte par séries, n'ont plus reparu. La tension est restée la même.

OBS. XXVII. — F. D..., cinquante-sept ans. Diabète en 1918 guéri par le régime et un traitement spécifique pendant trois ans (biiodure). Syphilis ignorée. Wassermann toujours négatif. Depuis 1925, a des crises d'étouffement survenant brusquement le jour et au commencement de la nuit. Après le repas et la marche rapide, douleurs du bras gauche remontant à l'épaule et à la région du cœur ; disparaissant à l'arrêt pour reparaître à la marche. Traces d'albumine dans les urines. Pollakiurie nocturne ; bruit de galop. Léger souffle systolique mitral ; accentuation du deuxième bruit aortique, Bruits de la pointe très assourdis. Choc de la pointe inappréciable. Tension artérielle au Riva-Rocci 16-9. Urée sanguine 0,38. K = 0,10. — *Radioscopie* (Bordet) (21 septembre 1926) : cœur : diamètre longitudinal 17,2, diamètre horizontal 16,8, ventricule gauche 13. Flèche 3,3. Diamètre D'G 12,8, VD 15,8. Aorte : ascendante 3,9; opacité très forte, sommet élevé. Après trente injections de cyanure, grande amélioration de l'état général et du cœur. Tension 13-7 1/2. Disparition du souffle mitral et des douleurs. Bruits bien frappés. — *Radioscopie* (Bordet) (26 octobre 1926). Cœur : diamètre longitudinal 15,8, diamètre horizontal 16, ventricule gauche

10,3. Flèche 2,9. Diamètre D'G 12,4, VD 14,8. Aorte ascendante 3,7. Continue traitement exclusivement au cyanure.

OBS. XXVIII. — M. A..., soixante-quatre ans. Présente depuis plusieurs années des crises d'angine de poitrine avec irradiation aux bras, au cou et dans le dos. La dernière de ces crises survenue en janvier 1927 s'accompagne de syncope. Depuis cinq ans, céphalée tenace, polyurie et pollakiurie nocturnes, crise de dyspnée nocturne avec angoisse et expectoration mousseuse. Depuis un an, les crises d'angine de poitrine sont de plus en plus violentes, survenant même au repos, fréquemment la nuit avec irradiation aux deux bras. La pointe du cœur bat dans le septième espace intercostal ; la matité aortique déborde légèrement le sternum à droite; souffle systolique mitral, double souffle aortique. En même temps que le souffle diatolique aortique, on perçoit un clangor très marqué. Extrasystoles fréquentes. Les artères sont dures et sinueuses; Emphysème pulmonaire, râles sous-crépitants aux bases, réflexes normaux. Réflexes photo-moteurs très lents. Foie normal; pas d'œdème des jambes; ni sucre ni albumine dans les urines. Urée sanguine 0,36, tension artérielle 20-9 (Pachon). — *Radioscopie* (Lucy) : ombre cardio-aortique en brioche, énorme dilatation du ventricule gauche avec grosse ectasie (8 centimètres) de la portion initiale de l'aorte, et dilatation très accentuée de la crosse. Wassermann faiblement positif. Après trente-trois injections de cyanure la malade, qui, dès les premières piqûres, voit considérablement s'atténuer ses douleurs et son essoufflement, n'a plus aucune crise d'angine de poitrine, ni de pseudo-asthme. La tension artérielle est à 17-11 (Pachon); disparition du souffle systolique mitral, persistance des autres signes physiques. La malade fait trois séries par an de vingt-cinq piqûres de cyanure.

OBS. XXIX. — V. O..., quarante-six ans. Syphilis en 1903. Wassermann encore positif en 1917. De 1903 à 1925 a eu cinquante piqûres d'huile grise et huit injections d'arsénobenzol. Réflexes normaux, pupilles normales. Depuis un an, pollakiurie nocturne, accès d'oppression fréquents au moindre effort. De temps en temps, crise de dyspnée nocturne. Pouls de 100 à 110. Clangor aortique. Tension artérielle 18-12 (Vaquez-Laubry). — *Radioscopie* (Bordet) (octobre 1925) : cœur de dimensions normales. Diamètre de l'aorte ascendante 3,2. Opacité très marquée. Wassermann négatif. Amélioration rapide des symptômes dès les premières quinze piqûres de cyanure. Disparition totale des symptômes subjectifs après trente-cinq piqûres. Après deux séries de cyanure de trente-cinq et de trente, la tension artérielle tombe à 14-10; le malade, malgré une vie normale, des marches assez longues, ne ressent plus la moindre oppression. — *Radioscopie* (Bordet) (16 février 1927) : les dimensions du ventricule gauche ont diminué de 1 centimètre. Le diamètre de l'aorte ascendante est de 2,8. L'opacité aortique reste très marquée.

OBS. XXX. — M. B..., quarante-deux ans. Chancre en 1907, avec accidents secondaires intenses. Traitement pilulaire dans les premières années seulement. En 1925, crise d'angine de poitrine, la nuit, d'une très grande violence, pendant laquelle on constate un affaiblissement très marqué du bruit du cœur avec tendance à la syncope. Depuis, fréquentes douleurs angineuses nocturnes. Wassermann négatif. Bruits du cœur assourdis. Tension artérielle basse : Mx 9 (Riva-Rocci). — *Radioscopie* (Bordet) : l'aorte paraît normale, les dimensions du cœur ne sont pas exagérées ; boule de graisse dans l'angle cardio-diaphragmatique. Malade obèse. Après vingt piqûres de cyanure, les crises angineuses disparaissent totalement. La malade est perdue de vue depuis.

OBS. XXXI. — S. W..., soixante-deux ans. Spécificité héréditaire. Wassermann toujours négatif. Diplopie en 1917. Maux de tête fréquents. Pupille en myosis réagissent mal à la lumière. Pupille droite irrégulière. Antécédents héréditaires et collatéraux très chargés au point de vue spécifique. Dyspnée. Bruits du cœur très sourds. Tension artérielle au Riva-Rocci 14,8. Absence des réflexes rotuliens et achilléens. Urée sanguine 0,37. Léger œdème prétibial et vespéral. Dès les premières injections de cyanure, apparition de douleurs fulgurantes qui disparaissent rapidement. Wassermann toujours négatif, mais Hecht devenu faiblement positif (réactivation). Disparition des œdèmes, tension artérielle 12-8. Le malade ne ressent plus aucune dyspnée. Il fait tous les ans deux cures de cyanure et une cure de quinby.

OBS. XXXII. — E. B..., quarante-deux ans. Céphalée constante occipitale depuis deux ans. A eu, en avril 1927, deux attaques passagères d'hémipérésie droite avec obnubilation intellectuelle et chute dans la rue sans perte de connaissance. Ces crises ont duré respectivement un quart d'heure et une demi-heure. A contracté la syphilis en 1921. Wassermann très fortement positif alors. A suivi de 1921 à 1923 deux séries de 606, quelques séries de piqûres mercurielles sous-cutanées dont il ne peut déterminer le nombre. A l'examen, pouls à 120, artères temporales sinueuses, clangor très accentué du deuxième temps aortique, pas de souffles orificiels, pupilles normales, réflexes normaux. Tension artérielle 20-13 (Riva-Rocci). Urée sanguine 0,26. Constante d'Ambard 0,076. Wassermann négatif. — *Radioscopie* (Bordet) : dilatation hypertrophique moyenne du ventricule gauche ; aorte de calibre normal, mais allongée et d'opacité exagérée. Après quatorze piqûres de cyanure, disparition totale de la céphalée, pouls à 104. Tension artérielle 15-11 (Riva-Rocci). A fait en 1917 deux séries de trente piqûres de cyanure et une série de sulfarsénol. N'a jamais plus présenté les troubles subjectifs et objectifs pour lesquels il avait consulté.

OBS. XXXIII. — M. D..., quarante-neuf ans. Se plaint de palpitations, de légère angoisse précordiale, tachycardie entre 100 et 110. Deuxième bruit aortique fortement clangoreux. Tension artérielle au Riva-Rocci 21-14. Wassermann négatif. Mari spécifique mort d'œdème pulmonaire après hémiplégie. — *Radioscopie* (Bordet) : hypertrophie du ventricule gauche, aorte 3,8, opacité exagérée. Après douze piqûres de cyanure, amélioration des phénomènes subjectifs, abaissement de la tension artérielle à 17-11. Pouls 88. Suit très irrégulièrement le traitement. Réascensions fréquentes de la tension et réapparition de la tachycardie et des palpitations qui chaque fois cèdent à une série mercurielle soit de cyanure, soit de benzoate. En 1927, après quatre ans de traitement discontinu, l'amélioration persiste. Nouvelle *radioscopie* (Bordet), 28 juin 1927 : aorte 3,1. Même opacité, même hypertrophie du ventricule gauche.

OBS. XXXIV. — E. C..., quarante-huit ans, palpi-

tations. Pollakiurie nocturne. Léger œdème des jambes. Syphilis maritale. Clangor aortique. Réflexes normaux, pupilles normales. Tachycardie 110 à 120. Tension artérielle 26-12 (Riva-Rocci). Wassermann négatif. Légère albuminurie 0,10. Constante d'Ambard 0,075. — *Radioscopie* (Bordet), 5 mai 1926 : aorte ascendante 3,5, aorte descendante opaque et visible, légère hypertrophie ventriculaire gauche. Après vingt piqûres de cyanure, disparition des phénomènes subjectifs. Pouls à 70. Disparition des œdèmes. Tension artérielle 15-9. Après soixante-dix injections de cyanure, en trois séries, nouvelle *radioscopie* (Bordet) : très légère diminution du ventricule gauche, diamètre de l'aorte ascendante 3 centimètres.

Obs. XXXV. — F. M..., quarante-trois ans. Douleurs rétrosternales ; parfois réveillé la nuit par une crise d'étouffement sans douleur. Pollakiurie nocturne très marquée. A eu un chancre en 1903 suivi d'accidents secondaires. Wassermann positif au début et depuis négatif. Tachycardie 105 à 110. Léger galop cardiaque. Clangor aortique. Pas de souffle. Réflexes normaux, pupille normale. Tension artérielle 18-12 (Riva-Rocci). Wassermann négatif. Urée sanguine 0,41. Constante 0,096. — *Radioscopie* (Bordet) : pointe du cœur arrondie, contour gauche fortement convexe, indice de profondeur exagéré, aorte ascendante 3,4, opacité très forte. Après dix-huit injections de cyanure : disparition totale des symptômes fonctionnels, sommeil redevenu calme jamais d'essoufflement nocturne. Diminution considérable de la pollakiurie. Tension artérielle 14-10. Fait en 1927 quatre-vingts piqûres de cyanure. Les dimensions de l'aorte descendent progressivement à 3,4, 3 et 2,6 ; dimension actuelle de l'aorte dont l'opacité cependant n'est pas modifiée, les diamètres du cœur cependant sont actuellement normaux (Bordet). Cette amélioration considérable s'accompagne d'un état général parfait.

Obs. XXXVI. — S. C..., quarante ans. En août 1926, gros orteil droit enflé, violet, froid, douloureux. Fait penser à la goutte. Après 200 à 300 mètres de marche douleur vive au mollet, obligeant le malade à s'arrêter. Disparaît par le repos, et reparaît de nouveau à la marche. Claudication intermittente dure du mois d'août 1926 au mois de juillet 1927, date à laquelle le malade nous consulte. Tension artérielle : au bras 14-9 (Riva-Rocci) ; membre inférieur gauche : tension 14-9 (Pachon), indice oscillométrique 2. Membre inférieur droit : très fortes oscillations à la cuisse, oscillations imperceptibles au tiers supérieur de la jambe, nulles au tiers inférieur. Pas de syphilis. Phlébite de la jambe droite en 1923. Le malade nous est adressé avec le diagnostic de maladie de Buerger. Pupille gauche irrégulière, mais réagissant normalement. Réflexes normaux. Pas de souffles orificiels. Deuxième bruit aortique légèrement accentué. Wassermann, Hecht négatifs, légère glycémie 1gr,02. Urée sanguine 0,46. K = 0,089. Ni sucre, ni albumine dans les urines. Viscosité sanguine normale 4,1. Temps de saignement normal. — *Radioscopie* (Fatou) : légère hypertrophie du ventricule gauche, calibre de l'aorte ascendante 2,6. Aorte descendante très visible et opaque. Battements de l'aorte amples et exagérés à droite et à gauche du sternum. Espace clair rétro-cardiaque obscurci dans la partie moyenne (médiastinite rétro-hilaire probable). Ces constatations nous font rejeter le diagnostic de maladie de Buerger et instituer un traitement spécifique. Dès la quinzième piqûre de cyanure, le malade peut faire 4 kilomètres et demi sans aucune douleur. Le gros orteil et le pied droits sont moins froids, moins cyanosés et jamais plus douloureux. A ce moment, le Wassermann est encore négatif, mais le Hecht est positif (réactivation). Tension artérielle : membre supérieur 9-6 (Riva-Rocci) ; membre inférieur gauche 14-8 (Pachon) ; index oscillométrique 3. Membre inférieur droit (tiers supérieur de la jambe droite) : oscillations imperceptibles, et nulles au tiers inférieur. Le malade continue son traitement.

Obs. XXXVII. — S. C..., quarante-sept ans. Malade obèse, tabagique, palpitations, dyspnée, extrasystoles. Syphilis ignorée. Tension artérielle 21-10 (Vaquez-Laubry). Wassermann fortement positif. — *Radioscopie* (Bordet) : grosse dilatation hypertrophique du ventricule gauche. Aorte très opaque. Sommet de la crosse très élevé. Calibre de l'ascendante 3,3. Souffle systolique aortique. Dès la quinzième injection de cyanure, la tension baisse à 16-9, disparition des palpitations et de l'essoufflement. Pendant deux ans, la tension se maintient entre 14 et 16-7 1/2 et 9 sans jamais remonter au chiffre initial. Le malade fait trois cures de cyanure par an.

Obs. XXXVIII. — M. S..., cinquante et un ans. Douleur angineuse en 1917. En 1920, embolie (?) du membre inférieur droit entraînant la gangrène et l'amputation. De 1917 à 1920, claudication intermittente du membre inférieur droit. De 1920 à 1924 le malade fait une série par an de bismuth et de novarsénobenzol. Les douleurs angineuses persistent avec irradiation au bras gauche. A la montée, à la marche, douleur au mollet gauche qui disparaît au repos pour reparaître à la fatigue. Céphalées fréquentes. Aucun phénomène urinaire, pas de tabagisme, pas de syphilis connue, Wassermann plusieurs fois négatif. Bruits systoliques assourdis à la pointe ; deuxième bruit aortique clangoreux et ébauche de galop, extrasystoles. Tension artérielle 14-8 (Pachon) : réflexes normaux. Au membre inférieur gauche, seul restant, on ne perçoit ni pouls fémoral, ni pouls pédieux. La tension artérielle au niveau de la jambe est de 9-6. Index oscillométrique 2. — *Radioscopie* (Bordet) : aorte 3,1. Opacité modérément exagérée. Cœur, dilatation globable avec prédominance gauche. Pointe du cœur abaissée, arrondie, déjetée en dehors. Disparition des douleurs angineuses sous l'influence d'une première série de novarsénobenzol. Depuis trois ans, le malade, soumis régulièrement à la triple cure mercure, bismuth, arsenic, n'a plus eu de crises douloureuses, son état est aussi satisfaisant que possible. Les résultats obtenus chez ce malade ne peuvent pas être portés exclusivement à l'actif du cyanure de mercure, mais constituent néanmoins un succès du traitement antisyphilitique dans un cas de panartérite qui ne paraissait pas relever ni cliniquement, ni sérologiquement de la syphilis.

Obs. XXXIX. — T. T..., W-6, quarante-quatre ans. Un enfant mort-né au neuvième mois, un accouchement prématuré. Hémiplégie au cours de la grossesse, hémiplégie qui dure quelques heures. De 1917 à 1922, vertiges fréquents, diminution de la vue, palpitations, extrasystoles, fatigue très marquée. Battements artériels visibles surtout au niveau du cou et dans la région sus-sternale. Urée sanguine 0,60. Pas d'albumine, pas de

polyurie ni de pollakiurie, pas de céphalée. Réflexes rotuliens exagérés. Pupilles inégales légèrement irrégulières. Clangor aortique. Tension artérielle 22-12 (Vaquez-Laubry). De temps en temps grandes épistaxis. Wassermann négatif. — *Radioscopie* (Bordet) : cœur de dimensions normales ; aorte : diamètre transversal 9,2, aorte ascendante 3,2. Corde de l'arc aortique 6,4. Sommet de la crosse surélevé ; aorte très allongée et très sinueuse, fortement opaque. Échec complet de toutes les médications symptomatiques. Après douze piqûres de cyanure, grande amélioration, disparition de la fatigue, des vertiges, des palpitations, des battements artériels. Tension artérielle 15-9. Après trois mois de traitement comportant trente injections de cyanure et dix injections de novarsénobenzol à petites doses, l'amélioration s'accentue encore. Une nouvelle *radioscopie* (Bordet) donne le résultat suivant : aorte, diamètre transversal 7,6 ; aorte ascendante 2,7. Corde de l'arc aortique 4,2. Opacité la même. L'état de la malade continue à être très satisfaisant.

OBS. XL. — E. D..., quarante-huit ans. Tension très élevée depuis dix ans, 22-13 (Vaquez-Laubry). Palpitations, extrasystoles fréquentes. Une crise de tachycardie paroxystique très violente. Ni sucre ni albumine dans les urines, K = 0,84. Jamais de syphilis, pas de fausse couche, père mort à cinquante ans de congestion cérébrale (?) dont la nature syphilitique parut alors probable. Clangor du deuxième bruit aortique. Souffle systolique aortique. — *Radioscopie* (Bordet) : aorte ascendante 2,3 très fortement opaque, ventricule gauche moyennement hypertrophié. Avait eu en 1926 un Wassermann très légèrement positif, mais, depuis, toujours négatif. Après trente piqûres de cyanure, disparition des palpitations et des extrasystoles. Tension artérielle 16-10 (V.-L.). Cessation du traitement pendant neuf mois durant lesquels la malade n'éprouva aucun malaise. Mais le 7 février 1927 apparition d'épistaxis répétées, de palpitations, de tachycardie, d'extrasystoles. Tension artérielle 21-10 (Riva-Rocci). Après huit piqûres de cyanure, disparition des phénomènes subjectifs, des épistaxis ; abaissement de la tension artérielle à 16-9 (R.-R.).

OBS. XLI. — M. H..., cinquante-quatre ans. Amaigrissement depuis six mois. Fatigue physique et intellectuelle très rapide. Lassitude, émotivité, léger état anxieux. Amnésie pour les noms. Jamais d'antécédents personnels héréditaires. Réflexes normaux. Pupilles normales. Pouls 81 à 90. Premier bruit assourdi à la pointe, celle-ci imperceptible. Accentuation du deuxième bruit aortique ; 17-10 (Riva-Rocci). A eu plusieurs Wassermann négatifs, un seul légèrement positif. Ni sucre, ni albumine dans les urines. Urée sanguine 0,32. Examen oculaire : kératite interstitielle ancienne probablement hérédo-syphilitique. Nouveau Wassermann négatif. Après neuf injections de cyanure, tension artérielle 13-8. Wassermann toujours négatif ; Hecht devenu légèrement positif. — *Radioscopie* (Bordet) : cœur transversal de dimensions exagérées. Aorte : battements nuls, opacité très forte, sommet surélevé, forte dilatation cylindrique 3,6 (ascendante), extrême visibilité de la descendante. Après vingt-cinq piqûres de cyanure, état général considérablement amélioré. — *Radioscopie* (Bordet) : diminution notable du volume du cœur, diminution du pédicule : un demi-centimètre, aorte ascendante 3,5. Le malade continue un traitement mercuriel et arsenical léger. Son état est aussi satisfaisant que possible.

OBS. XLII. — H. C..., soixante-deux ans. Depuis trois mois, douleurs vives au niveau du mollet droit survenant à la fatigue, à la marche et surtout à la montée, obligeant le malade à s'arrêter, disparaissant au repos pour reparaître de nouveau à la marche. Jamais d'antécédent spécifique personnel ou héréditaire. Wassermann négatif. — *Radioscopie* (Bordet) : dilatation hypertrophique du ventricule gauche, contour gauche hémisphérique, pointe du cœur arrondie, contour inférieur abaissé ; aorte : battements faibles, contours parallèles, opacité exagérée, ascendante 2,9 (type sénile athéromateux). Pupilles normales, réflexes normaux. Tension artérielle (Riva-Rocci) 15,7 ; membre inférieur gauche 20,12 (Pachon) ; indice 10. Membre inférieur droit : les oscillations apparaissent à 15, disparaissent à 10, tension difficile à évaluer, indice 2. Après trente piqûres de cyanure, disparition de la douleur du mollet et de la claudication intermittente. Tension artérielle : au membre supérieur 12,7 (Riva-Rocci), au membre inférieur gauche invariable ; au membre inférieur droit, les oscillations apparaissent à 14, disparaissent à 11 ; indice 2. Le malade, qui a pu faire de longues marches sans douleur et n'ayant pas eu pendant six mois ses crampes habituelles, se considère guéri et arrête tout traitement.

OBS. XLIII. — E. W..., soixante et un ans. Vertiges, étourdissements, toux et essoufflement nocturnes, pollakiurie nocturne. Urée sanguine 0,68, légère albuminurie, artères dures, sinueuses, essoufflement facile. Tension artérielle 20-11 (Riva-Rocci). Pupilles légèrement irrégulières. Souffle systolique aortique, souffle systolique mitral. Wassermann constamment négatif. Trace d'albumine dans les urines. Antécédents personnels négatifs, antécédents collatéraux de nature à faire suspecter sérieusement la spécificité héréditaire. Sa femme accouche au septième mois d'un enfant mort-né avec imperforation anale. Elle a une autre fausse couche. — *Radioscopie* (Fatou) : dilatation hypertrophique du cœur, prédominance gauche. Aorte : pas de surélévation de la crosse, augmentation de l'opacité, visibilité du tronc brachio-céphalique et de la descendante. Calibre 2,7. Après trente piqûres de cyanure, diminution de la pollakiurie, disparition de l'albumine, l'urée sanguine tombe à 0,50. La tension artérielle baisse à 17-10, disparition des éblouissements et de la dyspnée et de la toux nocturne.

OBS. XLIV. — T. B..., cinquante-cinq ans. Douleurs rétrosternales en barre avec léger engourdissement du bras gauche. Léger clangor aortique, tension artérielle 12-8 (Riva-Rocci). Crampes dans les membres inférieurs par spasmes vasculaires vérifiés par l'oscillométrie pendant la crise et après un bain chaud. Urée sanguine 0,29. Ni sucre, ni albumine dans les urines, Wassermann constamment négatif. Cependant, le mari a été spécifique, la malade a eu une fausse couche et un enfant hydrocéphale. — *Radioscopie* (Bordet) : cœur de dimensions normales mais un peu aplati. Aorte ascendante 3 centimètres. Battements faibles. Opacité exagérée. Sommet de la crosse surélevé. Après trente piqûres de cyanure, disparition définitive des douleurs angineuses et des spasmes douloureux des membres inférieurs, tension invariable. Trois radioscopies faites après plusieurs séries de traitement ne montrent pas de modifications appréciables dans les dimensions du cœur et de l'aorte. La malade fait deux séries de cyanure par an.

Obs. XLV. — A. M..., trente-sept ans. Syphilis maritale. Quatre grossesses dont une terminée par la naissance d'un enfant mal formé et mort-né. A subi un traitement préventif à chaque grossesse. Depuis dix-huit mois environ douleurs angineuses irradiant au cou, dans la région interscapulaire ou au bras gauche, survenant brusquement après les repas ou à la marche. Bruits du cœur assourdis. Palpitations. Tension artérielle 10-7 (Vaquez-Laubry). — *Radioscopie* (Bordet) : contour gauche assez fortement convexe, pointe du cœur abaissée et arrondie ; augmentation du ventricule gauche. Aorte : battements faibles, contours parallèles, sommet normal, aorte ascendante 2,1, opacité très exagérée surtout au niveau de la descendante. Wassermann négatif. Urée sanguine 30. Ni sucre, ni albumine dans les urines. Après dix-huit injections de cyanure, mal supportées d'ailleurs, les douleurs angineuses disparaissent totalement, la tension reste invariable ; la malade continue un traitement mixte mercuriel et arsenical.

Obs. XLVI. — B. N..., vingt-sept ans. A depuis dix mois des crises angineuses très fréquentes en griffe avec sensation d'arrachement accompagnées de dyspnée, sans irradiation, survenant après la fatigue, les repas, l'ascension d'escaliers, quelquefois vers deux heures du matin en plein sommeil. Pas de spécificité héréditaire, ni acquise. Tension artérielle 10-7 (Riva-Rocci). Pas d'hérédité artérielle ni aortique connue. — *Radioscopie* (Bordet) : légère augmentation du volume du cœur, surtout du ventricule gauche ; aorte très opaque, sommet un peu élevé, diamètre normal (2). Urée sanguine 0,34. Wassermann négatif. Malgré l'absence de tout antécédent spécifique ou aortique et devant la gravité de l'angine de poitrine chez un jeune sujet (par deux fois la crise d'angor s'est accompagnée de syncope), nous nous croyons en droit d'essayer un traitement spécifique. Après vingt piqûres de cyanure, les crises, très fréquentes auparavant, ne se sont reproduites qu'une fois et sous une forme très atténuée ; même tension. Le malade continue un traitement sous la forme arsénio-mercurielle.

Obs. XLVII. — P. Z..., quarante-huit ans. Présente depuis l'âge de vingt-cinq ans de la tachycardie avec extrasystoles, tachycardie observée par Wenckebach sur plusieurs membres de sa famille. Son pouls varie de 80 à 120, beaucoup plus sous l'influence du travail cérébral et des émotions que sous l'influence de la marche, de la fatigue ou du sport. Extrasystoles fréquentes. Scintillement, scotomes sans que l'examen ophtalmologique ne décèle rien d'anormal dans le fond d'œil. Pas de polyurie, ni de pollakiurie. Ecchymoses fréquentes et spontanées. Jamais d'essoufflement, même à de très hautes altitudes. Aucun antécédent personnel ou héréditaire de spécificité. Frère mort à quarante-sept ans d'hémorragie cérébrale. A l'examen, pouls à 130, tension artérielle 25-13 (Riva-Rocci), pas de souffles orificiels, clangor aortique très marqué. Crosse, sous-clavière surélevées. Réflexes normaux, pupilles réagissent normalement mais paraissent festonnées. Wassermann négatif. Urée sanguine 0,60. — *Radioscopie* (Bordet) : cœur, point G relevé, contour gauche hémisphérique, flèche 3,8. Pointe arrondie. Indice de profondeur exagéré. Cœur en œuf avec dilatation hypertrophique du ventricule gauche. Aorte : forte opacité, contour parallèle, sommet surélevé, ascendante 3,5, descendante visible jusqu'au diaphragme. Après quarante injections de cyanure, sauf une légère diminution de la maxima (23) dont il n'y a pas lieu de tenir compte, étant donnée l'émotivité du malade, il ne se produit aucune amélioration, vraisemblablement par suite de l'état rénal.

Quoique très résumées, ces observations se passent de commentaires. Nous y reviendrons d'ailleurs quand, dans un prochain travail, nous étudierons le mode d'emploi, les doses, les avantages et les inconvénients de la médication cyanhydrargyrique dans les affections cardio-artérielles.

LE MÉCANISME DE LA PRODUCTION DE L'HYPERTROPHIE TYPE EXCENTRIQUE ET DE LA DILATATION PRIMAIRE DU CŒUR (1)

PAR

L. KATSILABROS
Assistant étranger de la Faculté de médecine de Paris.

On désigne sous le nom d'hypertrophie excentrique un type d'hypertrophie ventriculaire particulièrement décrit par R. Tripier, surtout dans l'insuffisance aortique.

Elle est caractérisée par l'allongement du grand axe du cœur, par l'épaississement relativement modéré de ses parois, et par l'agrandissement considérable de la cavité avec un certain effacement des colonnes charnues ; de plus, la cavité prend une forme globulaire due à la dilatation et à la « soufflure » de la pointe, nettement différente de la forme conique normale. Il ne faut pas confondre avec une dilatation atonique cet agrandissement de la cavité dans les phases d'adaptation ; c'est la dilatation primaire ou active des auteurs (Potain, Vaquez). Ce type d'hypertrophie excentrique se rencontre aussi au cœur droit, dans l'insuffisance de l'artère pulmonaire.

Les classiques ne nous donnent pas l'explication du mécanisme de ce type d'hypertrophie. Le professeur Bard a essayé de nous donner une explication basée sur le rôle d'une action particulière du muscle cardiaque, connue depuis longtemps, à savoir l'activité de la diastole cardiaque. Sur ce sujet il existe, malgré les minutieuses recherches, plusieurs incertitudes et questions mal définies. Le but de notre article n'est pas de discuter les diverses opinions ; cependant nous voulons insister sur quelques points de cette question. Les physiologistes ont trouvé que la dias-

(1) Travail du service du professeur Vaquez à l'hôpital de la Pitié.

tole du cœur n'est pas seulement le fait du passage du sang dans le ventricule par la *vis a tergo*, mais qu'elle est bien aussi le fait d'énergie spéciale ventriculaire. Chauveau et Marey ont montré que la tension intraventriculaire après la systole est négative. Luciani et Stéfani de leur côté ont montré l'action quasi spécifique du vague sur la diastole. Mais parce que, anatomiquement, on ne voit aucune disposition spéciale des fibres capables d'expliquer dans une certaine mesure la contribution propre du muscle à l'activité de la diastole, plusieurs physiologistes pensent que l'activité de la diastole n'est que la mise en œuvre de l'énergie musculaire de la systole emmagasinée pendant ce temps dans le tissu élastique. Cette idée est confirmée par quelques faits cliniques où l'on voit nettement que la diastole cardiaque se fait avec une certaine force du fait de la contribution spéciale du tissu élastique fortement développé (péricardites symphytiques, médiastinites adhésives). Dans ces cas, ils ont aussi décrit un phénomène de bruit de galop diastolique.

Le professeur Bard, par un article des *Archives des maladies du cœur*, s'éleva contre cette conception et pensa que la diastole du cœur est active par une énergie musculaire propre. Pour défendre cette idée, il apporte à côté d'autres arguments une théorie personnelle de la production de l'hypertrophie excentrique. Il considère l'hypertrophie excentrique du ventricule gauche dans l'insuffisance aortique comme fait de l'activité, dit-il, de la diastole dans cette maladie. Il écrit précisément : « L'hypertrophie du ventricule gauche, dite excentrique, si particulière que crée l'insuffisance aortique ne saurait relever du même mécanisme de production que l'hypertrophie orificielle, par les lésions rénales ou par les syndromes hypertensifs. Les différences qui séparent ces deux modes d'hypertrophies proviennent de ce que chacun d'eux est en rapport avec la nature de la perturbation circulatoire qu'il est appelé à compenser. Le rétrécissement de l'orifice, les hypertensions exigent le renforcement des systoles. Mais celui-ci ne saurait apporter aucun secours à l'insuffisance aortique : c'est du renforcement des diastoles que cette modification orificielle a besoin. Le seul moyen pour le cœur de compenser la déperdition de sang qui résulte pour l'appareil circulatoire du reflux diastolique, est d'accroître le volume de l'ondée ventriculaire ; car il n'est nul besoin d'en accroître la force d'expulsion, puisque rien ne contrarie sa sortie et sa progression. Le ventricule réalise cet accroissement de l'ondée par une augmentation de sa dilatation diastolique, augmentation dont la répétition arrive à créer l'hypertrophie excentrique en cause. De même que l'hypertrophie concentrique provient du renforcement des systoles, l'hypertrophie excentrique provient du renforcement des diastoles. »

Les mêmes types d'hypertrophie se rencontrent aussi au ventricule droit ; hypertrophie concentrique du rétrécissement de l'artère pulmonaire, hypertrophie excentrique de son insuffisance. Le professeur Bard décrit comme autre type de l'hypertrophie excentrique une légère hypertrophie avec dilatation vers la région de la base du ventricule droit consécutive aux lésions chroniques du poumon. Il explique aussi le mécanisme de la production, de celle-ci par le renforcement des diastoles. « L'hypertrophie peut résulter, dans ce cas, du besoin d'augmenter le volume de l'ondée sanguine en rapport avec l'appel périphérique qu'engendre l'insuffisance de l'artérialisation du sang dans le réseau capillaire du poumon. »

Dans cet ordre d'idées Mlle Cottin et de Meyer ont donné l'explication du phénomène au Congrès de médecine de Strasbourg (1921). Nous croyons qu'on peut faire à cette théorie, telle que l'a développée le professeur Bard, les objections suivantes :

1° Le professeur Bard explique l'insuffisance cardiaque qui survient dans l'insuffisance aortique après la phase de compensation en disant que ce n'est pas l'insuffisance des forces systoliques, mais l'insuffisance des forces diastoliques, l'hypodiastolie, comme il dit, qui crée le syndrome de l'insuffisance cardiaque. Mais pourquoi, dans le syndrome d'insuffisance cardiaque de cette maladie valvulaire, obtient-on, en utilisant l'ouabaïne, des résultats évidemment supérieurs à ceux obtenus après utilisation de la digitaline? Et l'on connaît l'action positive de la digitaline sur le renforcement des diastoles et sur la diminution du tonus cardiaque et l'action négative de l'ouabaïne qui, comme l'a montré le professeur Vaquez, est le médicament qui augmente le tonus et la force des systoles.

2° Dans le rétrécissement mitral on voit que le ventricule gauche est diminué de volume. Nous savons aussi que l'ondée sanguine de chaque systole est plus petite qu'à l'état normal et que le débit circulatoire de la périphérie est diminué. Pourquoi le ventricule gauche n'augmente-t-il pas sa diastole, et ensuite sa cavité et l'épaisseur de ses parois, pour compenser la déficience circulatoire de la périphérie, faisant une sorte d'aspiration du sang de l'oreillette? Évidemment ici ce n'est pas le même syndrome périphérique que dans l'insuffisance aortique, mais le professeur Bard a invoqué, pour expliquer l'hypertrophie excentrique du ventricule droit qui résulte des lésions chroniques du poumon, le mécanisme, on peut

dire, de l'aspiration du sang de l'oreillette par le ventricule.

3° L'insuffisance aortique type Hodgson, quand elle s'accompagne d'hypertension, ne fait pas moins de l'hypertrophie excentrique. On voit difficilement comment se superposent les deux modalités de la compensation. Le cœur a besoin contre l'hypertension de l'hypertrophie concentrique et contre l'insuffisance valvulaire de l'hypertrophie excentrique, selon le professeur Bard.

Après cet exposé un peu long des théories invoquées pour expliquer le mécanisme de l'hypertrophie excentrique et des objections que nous avons faites, nous tâcherons de l'expliquer par des faits moins incertains.

Pour discuter cette question, il faut traiter d'abord celle de la dilatation primaire et, après, celle de l'hypertrophie. Potain et Vaquez ont fait depuis longtemps remarquer que l'hypertrophie ne se conçoit pas sans dilatation préalable et que l'acte initial du cœur surpris par un travail intempestif consiste dans un agrandissement de ses cavités qui est suivi après un temps variable, et sous la condition que les fibres musculaires soient indemnes, par un épaississement des parois.

Le professeur Vaquez a appelé cette dilatation préalable dilatation primaire ou active. Conformes à cette conception de Potain et Vaquez sont les travaux récents des physiologistes. Starling notamment a prouvé que « le cœur allonge ses fibres pour renforcer leur systole ».

Personnellement, nous croyons que cette dilatation primaire, qu'elle se fasse par action propre des fibres ou non, se conditionne toujours et s'entretient par la tension intraventriculaire pendant la diastole ; et les différents degrés de la dilatation primaire des maladies valvulaires se font par la différente tension intraventriculaire pendant le temps de la diastole. Nous citons les exemples suivants.

Dans le rétrécissement aortique, s'il se produit une dilatation primaire ou non (1), si elle se fait par action propre du muscle ou non, cette dilatation ne s'entretient pas. L'hypertrophie qui suit annule la cause de son existence et de cette façon se crée l'hypertrophie type concentrique. Dans cette lésion valvulaire, pendant le temps de la diastole la tension intraventriculaire est normale.

Dans l'insuffisance mitrale, pendant la diastole la tension intraventriculaire est supérieure à la normale parce que la quantité du sang qui descend de l'oreillette est plus considérable qu'à l'état normal. Par suite de cette augmentation de la tension intraventriculaire pendant le temps du relâchement du muscle, la dilatation primaire s'augmente et s'entretient. A la suite se fait l'hypertrophie, qui dans une certaine mesure annule la dilatation primaire, et de telle façon se crée un type d'hypertrophie intermédiaire qui s'appelle hypertrophie simple. Dans l'insuffisance aortique, pendant la diastole la tension intraventriculaire augmente progressivement et tend à s'égaliser à la tension minima de la périphérie selon les lois physiques des vases communicants. Par suite de cette tension intraventriculaire pendant le temps de la diastole, tension qui est plus considérable que dans les autres maladies valvulaires, le muscle subit une dilatation primaire aussi plus considérable. L'hypertrophie qui suit ne peut pas annuler cette dilatation, qui toujours s'entretient non seulement par la tension intraventriculaire de la diastole, la même à chaque période de révolution cardiaque, mais aussi par les oscillations de celle-ci qui, du fait de la libre communication du ventricule avec le système artériel pendant la diastole, se font à l'occasion d'un effort, etc. Ainsi se crée le type d'hypertrophie excentrique.

Maintenant il nous reste à expliquer la raison de l'hypertrophie dans l'insuffisance aortique. Les classiques admettent que le travail systolique du cœur augmente dans cette maladie. Ils disent : si l'on représente le volume de l'ondée systolique par V, la pression artérielle de l'humérale par P et le travail du cœur par T, la simple formule $V \times P = T$ nous donne le travail du muscle. Si un de ces facteurs augmente, évidemment le travail du cœur augmente. Dans l'insuffisance aortique, l'ondée systolique augmente, d'où, par la formule ci-dessus, augmentation du travail du cœur.

Mais, si l'on réfléchit un peu, on voit que si le volume de l'ondée syystolique augmente, la tension moyenne du système artériel s'abaisse du fait de la chute diastolique. Or le professeur Bard, ne voyant nulle part une explication mécanique plausible de l'hypertrophie, a accepté, comme nous l'avons écrit plus haut, comme cause le travail intensif, dit-il, des diastoles.

Nous croyons que le travail systolique du cœur dans l'insuffisance aortique est supérieur à l'état normal. Nous négligeons la petite élévation de la tension systolique à l'humérale, qui d'ailleurs n'est pas constante.

Nous voulons dire que dans l'insuffisance aortique type endocarditique se crée une sorte d'hy-

(1) Nous croyons qu'il faut dans l'étude de la dilatation primaire tenir compte aussi du fait que les maladies valvulaires sténosantes se constituent lentement et les insuffisantes, au contraire, rapidement.

pertension intra-aortique systolique, d'où surcroît du travail du cœur. Normalement la pression intraaortique systolique est légèrement supérieure à la maxima de l'humorale. Les physiologistes expliquent cette supériorité par ce qui se passe dans l'expérience des tubes piézométriques de Bernouilli. Mais nous croyons que ce qui se passe dans l'expérience de Bernouilli intéresse la pression constante des vaisseaux, et ici il s'agit de la pression variable. Pour nous, cette petite supériorité de la tension intra-aortique est le fait d'un phénomène d'hydrodynamie qui s'appelle « coup de bélier ». Faisons l'expérience suivante. Prenons un tuyau élastique très long, avec les parois minces et élastiques et fermé à un bout. Remplissons-le de liquide sous une pression donnée (pression constante des vaisseaux). Appliquons au bout ouvert une simple pompe. L'introduction lente avec la pompe d'une certaine quantité du liquide augmentera la pression dans le tuyau. Cette pression sera partout la même. Mais si on introduit la même quantité de liquide mais avec une vitesse forte, l'enregistrement des pressions nous montrera qu'au segment le plus approché de la pompe la pression sera plus élevée pour un temps limité qu'aux autres segments du tuyau. Cette hyperpression momentanée s'objective aussi par un gonflement, une dilatation, de ce segment qui disparaît vite.

Ce phénomène se produit du fait que les modifications de la pression aux segments successifs du tuyau se font dans un temps qui apporte sa contribution. Le même phénomène se passe à l'aorte, d'où cette petite supériorité de la pression intra-aortique à la pression de l'humérale.

L'effet du coup de bélier est proportionnel, le temps de l'évacuation du sang restant le même, au volume de l'ondée sanguine et à sa vitesse, à l'élasticité de l'aorte et à la pression constante périphérique.

Dans l'aortite chronique, où l'élasticité de l'aorte est diminuée, propriété qui joue le rôle d'amortisseur, le phénomène de coup de bélier est dans toute sa netteté. La tension intra-aortique systolique dans ce cas est de beaucoup supérieure à la maxima de l'humérale à l'état normal. D'où surcroît de travail systolique du cœur et hypertrophie du ventricule gauche consécutive.

Dans l'insuffisance aortique, c'est l'augmentation du volume de l'ondée systolique ou, pour mieux dire, l'augmentation de la vitesse de l'ondée qui rend ce phénomène plus net qu'à l'état normal. La vitesse de l'ondée systolique augmente du fait que le cœur est obligé d'évacuer dans le même temps, le temps de l'évacuation qui reste le même, une quantité supérieure de sang. D'où augmentation de la pression systolique intra-aortique et comme conséquence de ce surcroît du travail du cœur, son hypertrophie. Nous avons dit plus haut que l'effet du coup de bélier dépend non seulement du volume de l'ondée systolique et de sa vitesse et de l'élasticité de l'aorte, mais aussi de la pression constante de l'appareil circulatoire. Dans l'insuffisance aortique précisément la tension constante (minima) s'abaisse. Donc peut se poser la question suivante : Dans l'insuffisance aortique où nous avons augmentation d'un facteur, diminution de l'autre, aurons-nous neutralisation de ses actions inverses sur l'effet du coup de bélier, en d'autres termes sur la tension systolique intra-aortique?

La physique nous répond non. Dans l'insuffisance aortique nous avons un volume du sang qui, au lieu de rester dans l'appareil artériel et par sa présence comme volume inerte de maintenir la tension constante à un niveau supérieur, reflue dans le ventricule.

Ce volume de sang reflué, additionné au volume de l'ondée systolique suivante, fait augmenter en proportion simple la vitesse de l'ondée, du fait de la fixité du temps de l'évacuation. Tandis qu'au contraire l'augmentation de la vitesse fait augmenter au carré l'effet du coup de bélier, c'est-à-dire la pression systolique intra-aortique, comme le montre la formule d'hydrodynamie $P = K.V^2$ (1). Donc le volume qui reflue au ventricule pendant la diastole et qui par son absence, comme volume inerte, du système artériel, fait tomber la tension constante de 2 ou 3 centimètres de mercure, additonné au volume de l'ondée systolique, provoque une hyperpression systolique considérable à l'aorte.

Nous avons demandé l'avis des physiciens de la Sorbonne au point de vue mécanique sur notre conception et cet avis fut confirmatif.

Mais nous croyons pouvoir apporter en faveur de notre explication deux faits, l'un radioscopique, l'autre anatomo-pathologique. Dans l'insuffisance aortique endocarditique on voit à l'écran les forts battements de l'aorte. On voit nettement un gonflement, plus considérable qu'à l'état normal, de l'aorte ascendante pendant la systole. Jusqu'à maintenant, on n'a pas posé la question de leur cause. On les a confondus probablement avec les battements, aussi amples, du cœur dans ces cas. Les battements du cœur sont amples du fait de la considérable dilatation primaire du ventricule gauche. La forte dilatation de l'aorte, synchrone à chaque systole, provient, pour nous, de l'augmentation considérable de la tension maxima

(1) P = pression; K = différentes constantes; V = vitesse.

intra-aortique. On sait depuis longtemps que l'insuffisance aortique type Corrigan peut après un temps variable « s'artérialiser », s'accompagner d'une sclérose et dilatation de l'aorte. Ce phénomène vraiment a étonné les auteurs. Pour l'expliquer, ils ont invoqué, Josué notamment, une hyperadrénalinémie réactionnelle, etc. Pour nous, cette sclérose et dilatation de l'aorte s'explique facilement par l'hyperpression systolique intra-aortique, comme nous l'avons décrite ci-dessus. La relation de cause à effet entre l'hypertension et la sclérose est connue depuis les travaux de notre maître le professeur Vaquez et de son école.

En dernier point, nous croyons que, dans l'étude de l'hypertrophie consécutive aux lésions valvulaires, il faut tenir compte non seulement de l'effet mécanique de la lésion valvulaire, mais aussi des altérations du muscle cardiaque toujours associées et dues au même processus nocif.

Conclusions. — 1° La dilatation primaire, quelle qu'en soit l'explication, s'agrandit et s'entretient par ce que nous appelons tension intraventriculaire du relâchement du muscle.

2° La dilatation primaire est plus considérable dans l'insuffisance aortique parce que la tension intraventriculaire de la diastole est plus forte. Cette forte tension intraventriculaire de la diastole provient de la communication qui existe du fait de l'insuffisance de l'orifice entre la cavité ventriculaire et la périphérie.

3° L'hypertrophie des parois ventriculaires dans l'insuffisance aortique se fait par surcroît du travail systolique du cœur. Ce surcroît du travail pour le cœur provient de ce que nous appelons hypertension systolique intra-aortique.

4° L'hypertrophie type excentrique de l'insuffisance aortique se fait par la combinaison de la forte dilatation primaire et de l'hypertrophie du muscle.

Bibliographie. — L. BARD, Du rôle et du mécanisme des actions d'arrêt ; distinction des kinésies négatives et des inhibitions (*Revue neurologique*, 1922, p. 121). — De l'activité de la diastole et de son rôle en pathologie cardiaque (*Archives des maladies du cœur*, 1925, n° 3).

E. BORDET, Les augmentations du volume du cœur pendant la période d'adaptation des affections valvulaires et de l'hypertension (*Paris médical*, 28 juin 1924).

Mlle COTTIN, De l'adaptation anatomique et fonctionnelle du cœur aux conditions pathologiques de la circulation (*Congrès de médecine de Strasbourg*, 1921).

DE MEYER, Sur l'adaptation mécanique et fonctionnelle du cœur (*Congrès de médecine de Strasbourg*, 1921).

EBSTEIN, Die Diastole des Herzens (*Ergebnisse der Physiol.*, 1904, 3e année, p. 123-194).

LETULLE, Anatomie pathologique. Cœur, Vaisseaux, Poumons. Paris, 1897.

MORAT et DOYON, Traité de physiologie, vol. III.

POTAIN, Clinique médicale de la Charité. Paris, 1894.

GLEY, Traité de physiologie.

R. TRIPIER ET DEVIC, Séméiologie du cœur. Traité de pathologie générale de BOUCHARD, vol. IV.

SAHLI, Lehrbuch der klinischen Untersuchungsmethoden für Studierende und prakt Aerzte. Leipzig, 1902.

H. VAQUEZ, Maladies du Cœur *in* GILBERT et CARNOT, *Traité de médecine* XXIII,

H. VAQUEZ et E. BORDET, Le Cœur et l'Aorte. J.-B. Baillière et fils, Paris.

LA THÉRAPEUTIQUE INTESTINALE PAR MÉDICAMENTS ADSORBÉS

PAR

R. GOIFFON

Nous avons signalé dans ce journal il y a deux ans (1) les heureux effets qu'on peut obtenir dans le spasme colique de l'atropine fixée sur du charbon. L'usage de ce médicament a largement justifié l'opinion que nous donnaient nos premières observations, et il constitue actuellement un des meilleurs traitements de la constipation spasmodique.

Tout récemment le professeur Blum (de Strasbourg) (2) développait devant l'Académie de médecine de nouvelles applications de ce principe. Il avait ainsi réalisé des *adsorbats* sur le charbon avec l'iode, l'acide chlorhydrique, le soufre, l'hydrogène sulfuré, tous corps volatils. Il en affirmait l'efficacité thérapeutique.

Cette publication nous incite à rapporter les essais que nous avons faits en fixant divers médicaments sur le charbon, en vue de les appliquer grâce à cet excipient au niveau même du côlon.

On se rappelle le principe utilisé. Le charbon au contact de certains corps, gazeux ou solubles, les fixe par adsorption, par une sorte de propriété tinctoriale. Mais au contact de certains corps abaissant la tension superficielle, ce charbon cède lentement les substances qu'il a fixées.

C'est ainsi que, conformément à la théorie, nous avons vu le charbon chargé d'une dose d'atropine exactement proportionnée à son pouvoir adsorbant agir localement sur le spasme colique, le résoudre *in situ* à la manière d'une instillation, et faire cesser la constipation sans imprégner tout l'organisme de cet alcaloïde.

(1) GOIFFON, Traitement des spasmes coliques par le charbon atropiné (*Paris méd.* 12 décembre 1925).

(2) BLUM, Sur le charbon comme véhicule des substances médicamenteuses (*Bull. de l'Acad. de méd.*, 24 janvier 1928).

Nos nouveaux essais se sont portés sur d'autres corps actifs, soit spécifiquement antiseptiques, soit modificateurs du système nerveux.

I. — Agents antiseptiques.

A. **L'émétine.** — Il était tout indiqué d'utiliser la propriété si curieuse du charbon pour administrer l'émétine. On connaît les effets généraux si désagréables de ce médicament, qui entravent souvent son emploi, malgré son action si spécifique sur les amibes dysentériques. L'état lipothymique et nauséeux qu'il provoque l'est aussi bien par voie sous-cutanée que *per os*. On a souvent essayé d'atténuer ses effets fâcheux ; c'est pourquoi l'administration par lavement de macération d'ipéca, dite à la Brésilienne, a conservé tant d'adeptes, malgré les difficultés de son application. Ravaut, en l'incorporant dans sa pâte célèbre, qui contient du charbon, a peut être réalisé ainsi en partie l'adsorption qui pourrait porter l'émétine dans le gros intestin, en limitant son absorption par la muqueuse. C'est en effet dans le côlon qu'il faut amener cet alcaloïde, car c'est seulement là que vivent les amibes. Les auteurs sont d'accord pour observer avec quelle netteté les dégâts de l'amibe s'arrêtent à la valvule iléo-cæcale. Comme c'est à partir du cæcum que le charbon cède la plus grande partie de ce qu'il a adsorbé, parce que c'est là qu'il séjourne le plus longtemps, le charbon émétiné, ou, selon l'expression du professeur Blum, l'adsorbat d'émétine commencera à agir uniquement là où l'on attend son action.

Les premières expériences faites sur des porteurs de kystes amibiens semblent avoir été favorables ; l'action nauséeuse a été quelquefois perceptible, toujours atténuée, parfois absente. Les kystes amibiens ont disparu après huit jours de traitement, à raison de 3 cuillères à café de charbon contenant chacune 5 centigrammes de chlorhydrate d'émétine, par jour.

Tel est l'exemple d'un homme de trente-huit ans atteint depuis quatre ans de recto-sigmoïdite, reconnue amibienne depuis seize mois. Pendant un an le traitement émétino-arsenical n'a diminué ni les douleurs vives le long du côlon descendant et du sigmoïde, ni les épreintes, ni les selles glaireuses, ni n'ont supprimé les amibes. Depuis quatre mois, le charbon émétiné avec ou sans l'aide de charbon arsénobenzolé, a toujours fait cesser pour un temps douleurs et émissions glaireuses et les rechutes s'espacent. Il n'a pas été possible de retrouver d'amibes, ni leurs kystes.

B. **L'arsénobenzol.** — Les arsénobenzols ont été largement utilisés depuis quelques années pour le traitement des infestations parasitaires par protozoaires : amibes, lamblia, chilomastix et trichomonas, spirilles. Leur emploi s'est même heureusement étendu au traitement d'affections intestinales mal classées, mais dont on pressentait l'origine infectieuse.

Malheureusement, si le plus souvent ces médicaments sont bien supportés, chacun cite des cas, non publiés pour la plupart, d'intolérances graves, parfois désastreuses. Si durant une dysenterie amibienne rebelle et qu'il faut à tout prix réduire, on n'hésite pas à frapper fort, on craint parfois d'employer pour des affections relativement bénignes des médicaments dont il est difficile de savoir par avance comment ils seront supportés.

Aussi avons-nous, d'après le même principe, fixé sur le charbon que nous employons une dose assez faible de $0^{gr},05$ d'acide oxyaminophénylarsénique par cuillère à café. On peut en administrer 2 cuillerées par jour pendant longtemps : ce médicament renforce par son action spécifique antiseptique celle plus particulièrement antitoxique du charbon. L'absorption est extrêmement faible, et la quantité qui peut en passer dans l'économie est négligeable. On ne peut donc espérer de ce médicament aucun effet tréponémicide sanguin ; mais son action toute locale semble analogue à celle des attouchements de sels arsenicaux qu'on pratique dans la gorge sur les plaques d'angine de Vincent.

Les résultats cliniques sont intéressants. Cette forme a été surtout employée dans des cas de colite à allure infectieuse qu'elle semblait visiblement amender ; mais il manque à ces observations une sanction objective, nous ne pouvons fournir la preuve de l'action germicide du médicament sur les germes nocifs, puisque ceux-ci sont encore inconnus. Par contre, nous possédons l'observation d'un jeune garçon de quatre ans, souffrant depuis deux semaines de diarrhée liquide, fétide, alcaline. Les selles contenaient en abondance un flagellé, le *Chilomastix Mesnili*. Deux cuillerées par jour de charbon arsénié ont été données pendant deux jours. Le troisième jour, les parasites avaient disparu, le quatrième jour la diarrhée avait cessé. La médication a été alors supprimée et les troubles digestifs n'ont plus reparu.

Nous connaissons aussi l'histoire d'une femme de trente ans atteinte depuis sept à huit ans de colite muqueuse avec amaigrissement progressif. Elle présentait une *intolérance absolue aux arsenicaux* ; mais elle supporta sans aucun trouble le charbon arsénobenzolé qui améliora ses selles et lui permit pour la première fois de reprendre du

poids (2 kilogrammes en cinq à six semaines).

Le charbon arsénobenzolé a été utilisé avec succès dans ces troubles mal définis de l'intestin qui provoquent le syndrome entéro-rénal d'Heitz-Boyer, et amènent la pénétration dans l'organisme du colibacille et de l'entérocoque. Il est possible que l'arsénobenzol libéré dans le côlon ne détruise pas ces germes (l'espérer serait un leurre), mais il n'y a pas de doute qu'il ne diminue leur vitalité. L'infection de l'arbre génito-urinaire ne cesse pas du coup ; elle ne peut cesser d'ailleurs immédiatement sous l'action seule d'un traitement intestinal, mais elle permet aux médications spéciales de l'infection urinaire d'agir, en diminuant la source intestinale de cette infection.

Dans les entérites à spirilles, il est difficile de dire si ces protozoaires sont des agents infectieux actifs ou s'ils sont les témoins d'un état spécial et anormal du milieu intestinal (anaérobiose, corps réducteurs). En tout cas, un traitement de huit jours par le charbon arsénobenzolé les fait très fréquemment disparaître en même temps que s'amendent les troubles fonctionnels. Nous avons l'observation d'un sujet dont les selles contenaient depuis huit ans une abondance considérable de spirilles ; sans être un colitique vrai, il souffrait de diarrhée au moindre écart de régime. Un traitement de huit jours à raison d'une cuillerée à café de charbon arsenical supprima les spirilles des selles.

II. — Modificateurs nerveux.

Ésérine et pilocarpine. — Ces antagonistes de l'atropine, énergiques excitateurs du vague, ne sont encore employés qu'avec hésitation, car ils provoquent des bouffées de chaleur, des vertiges, des poussées de sueur pénibles. Ils provoquent d'énergiques contractions intestinales. De même que le charbon atropiné agit sur place par inhibition des plexus en relation avec le vague, de même l'ésérine et la pilocarpine agissent sur ces plexus par leur excitation.

On peut être amené à rechercher cette augmentation du tonus intestinal dans deux cas : d'abord dans certaines formes de constipation où l'intestin paresseux se laisse distendre ; ensuite dans l'aérocolie. L'aérocolie est une véritable infirmité qui se traduit soit par des phénomènes de compression d'autres organes (estomac, diaphragme, cœur), soit par des douleurs abdominales d'intensité et de localisations variables, et a été rattachée à une diminution de la contractilité primitive de l'intestin. Les gaz, toujours présents dans sa lumière, et provenant soit de l'air dégluti, soit des fermentations gazeuses, sont normalement absorbés par la muqueuse. Cette absorption ne se ferait bien que sous certaine pression, témoignant d'un tonus suffisant de la paroi.

On sait l'usage que font si largement les vétérinaires de la pilocarpine contre les coliques du cheval, qui sont généralement une pneumatose cæcale.

Les résultats escomptés se sont cliniquement réalisés. Nous avons notamment l'observation de deux tuberculeux atteints d'aérocolie avec atonie. C'était un état durant depuis longtemps contre lequel tous les traitements essayés avaient été inefficaces. Depuis que ces malades usent de charbon ésériné, il y a une diminution notable de la quantité de gaz accumulée dans les côlons et *la constipation opiniâtre a disparu*. Les doses employées ont été maintenues à deux cuillerées à café (c'est-à-dire de 1 milligramme de sulfate d'ésérine) pendant plusieurs jours. Pendant huit jours une cuillerée à café a suffi, et enfin le traitement a pu être réduit à une cuillerée tous les deux jours.

***

Nous avons également déterminé dans quelles conditions d'autres *adsorbats* pouvaient être réalisés. Connaissant le pouvoir adsorbant du charbon employé, nous avons cherché quelle quantité de corps actif pouvait être fixée sur une masse donnée de charbon, pour que le complexe physico-chimique ainsi formé pût être stable dans les voies digestives supérieures et ne céder son médicament que peu à peu pendant le séjour dans le gros intestin.

Nous avons ainsi réalisé des combinaisons dont l'emploi nous semblait être indiqué en thérapeutique digestive, avec l'aconit, le camphre, l'iode, la cocaïne, le laudanum et le bromure de codéine, la cicutine et enfin l'urotropine. L'expérience clinique de ces formes est en cours, et ne permet pas encore l'appréciation de leurs vertus.

La médication par la fixation au charbon de corps actifs est bien, comme le disait le professeur Blum, une acquisition thérapeutique d'ordre général. La première utilisation largement répandue de ce principe, qui est le charbon atropiné, en affirme l'efficacité. Son application demande, comme il le disait, une adaptation exacte de la quantité des corps adsorbés au pouvoir adsorbant du charbon employé. Nous avons d'ailleurs utilisé pour nos essais le même charbon que le Pr Blum. Nous avons voulu signaler dès maintenant dans cette note les nouvelles applications que nous en avons faites et qui semblent jusqu'à présent n'être pas moins heureuses.

ACTUALITÉS MÉDICALES

Influence de l'ingestion d'albuminoïdes sur la pression artérielle.

Il est généralement admis que la tension artérielle s'élève dans la période de digestion.

PAGNIEZ et ESCALIER (*Presse médicale*, 4 janvier 1928) montrent que c'est là une opinion fausse. Ils ont constaté d'abord, chez des sujets normaux, que la première période de la digestion était accompagnée d'un abaissement plus ou moins marqué de la tension artérielle. Ils ont alors cherché si cet abaissement était le fait de toute introduction d'aliments dans l'estomac ou s'il était produit de façon plus particulièrement accusée par tel ou tel aliment.

Or, contrairement à ce qu'on aurait tendance à croire *a priori*, l'ingestion de viande est suivie pendant la période de digestion d'une hypotension très nette, importante et assez durable. Cette hypotension est retrouvée chez bon nombre de malades, surtout chez les hypertendus.

Il ne faut tenir compte des chiffres de tension trouvés chez un individu en période de digestion que sous bénéfice de correction qui, le plus souvent, sera une correction en plus.

P. BLAMOUTIER.

Traitement de la blennorragie par l'association de la chimiothérapie et de la protéinothérapie.

On a trop longtemps considéré la blennorragie comme une maladie purement locale et qui ne se généralisait que dans des cas exceptionnels. La gonococcie est une affection générale qu'il faut soigner comme telle.

TANSARD (*Presse médicale*, 28 décembre 1927) la traite en associant la chimiothérapie et la protéinothérapie, l'injection de lait à celle de l'argent lipoïdique.

Afin d'éviter les réactions locales trop violentes, il injecte l'argent d'une part et le lait de l'autre, mais il est nécessaire de faire les deux piqûres le même jour et à la même heure : 1 à 5 centimètres cubes de lait entre le tissu cellulaire et l'aponévrose de la paroi abdominale, et 2 centimètres cubes d'argent en pleine fesse.

Le traitement local constitué par cet auteur est réduit à sa plus simple expression : lavages au permanganate ou à l'oxycyanure à 0,15 p. 1 000 au début, puis, quand il n'existe plus qu'un écoulement minime, instillation du protargol à 1 p. 100.

Si la guérison n'a pas été obtenue en une vingtaine de piqûres argentiques, il est facile de terminer le traitement en continuant les injections de lait et en substituant les vaccins à l'argent chimique.

Cette médication possède une action décongestionnante des plus nettes sur les organes atteints (cystites, épididymites).

Dans les urétrites chroniques, l'auteur a guéri tous ses malades atteints de folliculites ou de prostatites sans faire de massages. Ils ont presque tous guéri d'une façon beaucoup plus rapide qu'avec le traitement classique.

Cette méthode est aussi active chez la femme que chez l'homme ; les métrites aiguës ou chroniques, les salpingites non suppurées, les bartholinites guérissent rapidement sous son influence.

Elle est facilement acceptée par les malades, surtout si l'on a soin d'ajouter un peu de novocaïne à la solution d'argent.

P. BLAMOUTIER.

Les plexalgies iliaques gauches.

Nombre de malades se plaignent avec insistance de la fosse iliaque gauche, qui ont une algie des plexus sympathiques entourant les artères iliaques primitive et externe. ROGER SAVIGNAC et RENÉ MARESCHAL (*Archives des maladies de l'appareil digestif*, novembre 1927) étudient les symptômes et les causes, discutent le diagnostic et exposent la thérapeutique de ces plexalgies iliaques gauches.

Le fait initial du tableau symptomatique, la douleur abdominale gauche, est facilement localisable au niveau de l'artère iliaque primitive et de l'iliaque externe, tout au moins chez les sujets maigres : c'est une douleur spontanée exacerbée par la palpation profonde. Cette plexalgie s'accompagne souvent de battements des iliaques hyperesthésiées.

Ces plexalgies iliaques gauches sont causées parfois par des lésions des voies urinaires ou des organes génitaux chez la femme, mais beaucoup plus souvent par la ptose avec constipation et stase sigmoïdienne, aggravée ou non de sigmoïdite et de périsigmoïdite.

La thérapeutique de ces algies doit comporter un emploi systématique des sédatifs du sympathique (ballote, cratægus, passiflore, valériane). Le repos au lit, la clino-digestion, la diathermie, la galvanisation transabdominale, etc., sont susceptibles de procurer une sédation appréciable. Cette thérapeutique calmante et antispasmodique doit être complétée par un traitement étiologique approprié.

P. BLAMOUTIER.

Goitre exophtalmique.

Dans le numéro du 16 octobre 1927 du *Bruxelles médical*, les Drs L. DAUTREBANDE et A. LEMORT étudient le traitement prolongé du goitre exophtalmique par l'iode à doses croissantes.

Les auteurs conduisent leur traitement d'après les données du métabolisme basal ; la préparation utilisée est une solution iodo-iodurée : 10 grammes d'iode et 20 gr. d'iodure de potassium pour 100 grammes d'eau, qu'ils administrent par gouttes. La dose quotidienne moyenne est de XX gouttes au début, elle est à ce moment toujours suffisante, mais les auteurs insistent sur la nécessité de maintenir les malades d'une façon continue sous l'action de l'iode et sur l'intérêt qu'il y a à augmenter progressivement la dose si le métabolisme s'élève. Les résultats favorables obtenus en appliquant cette méthode atteignent 80 p. 100 des cas.

Il n'est malheureusement pas possible d'augmenter indéfiniment la dose d'iode absorbée quotidiennement; il ne s'agit donc là que d'un traitement adjuvant qui ne saurait remplacer dans les cas graves la radiothérapie et la chirurgie, mais qu'il conviendrait d'associer à ces thérapeutiques.

J. VESLOT.

Le Gérant : J.-B. BAILLIÈRE

5760-28. — CORBEIL. IMPRIMERIE CRÉTÉ.

REVUE ANNUELLE

LES MALADIES INFECTIEUSES EN 1928

PAR

M. Ch. DOPTER

Médecin général inspecteur, membre de l'Académie de médecine.

L'année qui s'est écoulée depuis la revue de l'an dernier sur les maladies infectieuses peut assurément être rangée parmi celles qui ont donné une abondante moisson. Aucune découverte importante, il est vrai, mais maintes questions ont été l'objet de recherches nouvelles qui ont apporté un certain nombre de pierres à l'édifice qui s'élève progressivement ; bref, quand on considère l'ensemble des progrès réalisés, on ne peut que se tenir pour très satisfait.

Fièvre typhoïde.

Mentionnons tout d'abord la forte épidémie de fièvre typhoïde qui a éclaté à Hanovre en 1926 et qui a fait l'objet d'études épidémiologiques intéressantes. Jürgens, puis Hahn (*Mediz. Klinik*, 8 et 15 juillet 1927) lui consacrent des mémoires importants où ils mettent l'un et l'autre en évidence le caractère anormal de son éclosion. Cette épidémie a débuté par une explosion de troubles digestifs qui ont disparu en vingt-quatre ou quarante-huit heures, et ce n'est qu'une douzaine de jours après que les symptômes typhoïdes sont apparus. Hahn n'hésite pas à l'attribuer à l'action du bacille typhique ingéré avec une eau contaminée, les troubles digestifs du début étant dus à la souillure banale de l'eau infectée. Tel n'est pas l'avis de Jürgens qui, s'appuyant sur la non-constatation du bacille d'Eberth dans cette eau (ce qui, à mon sens, ne constitue pas une preuve suffisante), estime que la gastro-entérite initiale a préparé le terrain, chez des porteurs de germes, à l'éclosion de la dothiénentérie, mais que cette dernière n'a pu être propagée directement par l'eau souillée. Cette interprétation paraît bien surprenante, car il faudrait supposer qu'à Hanovre il se trouvait plus de 2 500 porteurs de bacilles typhiques, puisque c'est à ce taux que s'est élevé le chiffre de la morbidité.

Très forte également (2 603 cas) fut l'épidémie de Montréal, relatée par Boucher (*Bulletin d'hygiène de Montréal*, mars-avril 1927) ; elle fut attribuée à l'ingestion du lait; elle atteignit principalement les enfants de moins de dix ans. Le lait avait été contaminé par un porteur chronique de bacilles qui avait eu une fièvre typhoïde vingt ans auparavant. C'est la plus étendue des épidémies connues propagées par le lait ; cette extension s'explique par le mode actuel du commerce de ce produit ; sa centralisation contribue à accroître considérablement le nombre des habitants qui s'approvisionnent à une même source. Il suffit qu'à la laiterie se trouve un porteur de germes pour que des contaminations massives s'effectuent.

Weinberg et Thibault (*Société de biologie*, 26 nov. 1927) ont attiré l'attention sur certains cas de fièvre typhoïde qui avaient été aggravés par des germes anaérobies associés, et notamment par le *B. perfringens* ; le sérum antigangreneux injecté (deux injections seulement) a amené une amélioration telle que quatre jours après la température était au-dessous de la normale et s'y maintenait (le malade avait reçu en même temps du sérum antityphoïdique). Weinberg rapportait peu après (*Soc. de biologie*, 14 janv. 1928) deux nouveaux cas, avec présence de *B. perfringens* dans le sang ; tous deux furent favorablement influencés par la sérothérapie antigangreneuse, qui eut raison de cette septicémie surajoutée. Mais ce germe ne donne pas toujours une septicémie ; sa présence en grande quantité dans les selles détermine une intoxication qui, s'ajoutant à l'intoxication typhoïdique, aggrave le pronostic de l'infection. Aussi l'auteur conseille-t-il de rechercher systématiquement les anaérobies dans le sang et les selles, et l'administration de sérum antigangreneux en cas de septicémie ou d'abondance de ces germes dans les matières. Enfin Weinberg et Alexa (*Soc. de biologie*, 18 février 1928), après étude expérimentale, ont montré que le bacille typhique et le *B. perfringens* favorisent mutuellement leur action ; injectés avec une petite dose de bacille typhique mélangée à une quantité infime de *perfringens*, les cobayes succombent rapidement de gangrène gageuse ; d'autre part, l'injection intraveineuse d'un mélange de doses, inoffensives par elles-mêmes, des deux toxines entraîne souvent la mort de l'animal. Ces faits expliquent que, dans la fièvre typhoïde, le pronostic s'aggrave quand l'intoxication typhoïdique se double d'une intoxication à *B. perfringens*.

Une série d'observations isolées ont paru, comme chaque année, mettant en évidence l'éclosion de complications diverses.

Au point de vue *thérapeutique*, Melnotte et Farjot (*Soc. de biologie*, 2 juillet 1927) ont fait connaître les heureux résultats qu'ils ont obtenus dans 210 cas de fièvre typhoïde et paratyphoïdes observées au Maroc, à l'aide de la vaccinothérapie digestive, à l'exclusion de toute autre médication ; ils ont utilisé soit un auto-vaccin, soit un stock-vaccin préparé suivant une technique analogue à celle de Fournier et Schwartz. La mortalité s'est abaissée à moins de 5 p. 100, taux inédit pour les états typhoïdes du Maroc où la mortalité s'élève couramment à 20 p. 100.

A Smolensk, Alissof et Morozkine (*Soc. de biologie*, 26 oct. 1927) ont procédé à des essais thérapeutiques du même ordre. Sous l'influence de la vaccinothérapie *per os*, à raison de 60 à 100 mil-

liards de bacilles par jour, la moyenne de la durée de la période fébrile a été, dans l'ensemble, de seize jours. La mortalité a été de 4 p. 100 seulement, alors que, chez les sujets traités par les moyens usuels, elle a atteint 15,2 p. 100. Dans 46 p. 100 des cas, l'infection des traités a été jugulée en une huitaine de jours, et dans 38 p. 100, la durée a été abrégée, l'intensité de la fièvre, de la toxémie, des complications a été atténuée.

La *vaccination préventive* par voie buccale a été utilisée par Florentin (*Avenir médical*, mai 1927) chez 200 personnes faisant partie d'une agglomération rurale (environs de Dijon) où sévissait une petite épidémie de fièvre typhoïde ; 50 personnes pouvant se trouver en contact avec les malades et 200 autres parmi le reste de la population furent également vaccinés ; aucun cas ne se produisit chez les vaccinées, alors que 4 se déclarèrent chez les non vaccinées.

Au cours d'une épidémie qui a éclaté à Chalindrey (Haute-Marne), Maillefert (*Avenir médical*, février 1928) employa également l'entéro-vaccin Lumière ; environ 40 cas s'étaient déjà déclarés ; l'auteur le fit administrer à 1 200 personnes à titre préventif. Sur ce chiffre, une seule contracta la fièvre typhoïde ; l'épidémie ne tarda pas à prendre fin. A retenir que plusieurs sujets qui s'y étaient soustraits furent atteints.

Achard (*Progrès médical*, 23 avril 1927) insiste sur la nécessité de pratiquer des revaccinations chez les anciens vaccinés, car certains perdent l'immunité au bout de quatre ans.

Un accident rare de la vaccination a été observé par Alajouanine, Fribourg-Blanc et Gauthier (*Soc. méd. des hôp.*, 9 mars 1928) : il s'agit d'un syndrome de poliomyélite antérieure qui survint quarante-huit heures après l'injection ; six mois après, le malade présentait encore de la parésie du membre inférieur gauche qui avait été atteint, avec amyotrophie. De pareils faits ne sauraient porter atteinte à la haute valeur de cette méthode préventive.

Dysenterie bacillaire.

Cambiesco et Brauner (*Soc. roumaine de biologie*, juin 1927) ont recherché le mécanisme de la vaccination par voie buccale chez le lapin. Ils ont observé que les extraits préparés avec les différents viscères ont un pouvoir agglutinant très marqué alors que le sérum est à peine agglutinant ou même ne l'est pas du tout. Ils supposent que l'antigène produit dans l'intestin opère une sorte d'attraction des anticorps qui se trouvent dans le sang.

Blanc et Caminopetros (*Acad. des sciences*, 17 déc. 1927) ont fait des essais de vaccination antidysentérique chez l'homme à l'aide du vaccin qu'ils ont préparé (cultures sur gélose dégagée de l'eau de condensation). Ils ont pu injecter ainsi des bacilles tués ou même vivants sans qu'il se produise la réaction violente habituelle. De plus, les vaccinés par les bacilles vivants ont résisté à l'ingestion d'épreuve, alors que les non-vaccinés et les vaccinés par des microbes tués ont contracté la dysenterie. Ces essais demandent à être poursuivis.

Enfin Montel (*Soc. de path. exotique*, 11 janv. 1928) aurait obtenu d'excellents résultats thérapeutiques à l'aide du sérum antidysentérique en l'administrant aux malades *per os* et en lavements (matin et soir, après un lavement évacuateur). Qu'il s'agisse de bacilles de Shiga, de Flexner, de Hiss, etc., cette technique serait supérieure à la méthode classique des injections sous-cutanées.

Mélitococcie.

Quelques bons travaux ont été publiés sur cette infection.

Lemierre, Marchal et Jaubert (*Soc. méd. des hôp.*, 16 déc. 1927) en ont observé une atteinte pour laquelle la confirmation bactériologique aurait été tardive s'ils n'avaient utilisé la réaction de Burnet à la mélitine. Celle-ci provoqua une nouvelle onde fébrile suivie d'une guérison apparente de quarante jours ; une dernière recrudescence, mais très brève, fut suivie de la guérison définitive. Les auteurs estiment ainsi que, indépendamment de sa haute valeur diagnostique, cette réaction doit exercer une action thérapeutique en renforçant l'immunité.

C'est une conclusion analogue que formulent Debré, J. Marie et Giraud (*Idem.*, même séance), car ils estiment que l'intradermo-réaction semble, en plus de sa valeur diagnostique, atténuer et espacer les épisodes fébriles.

Vedel, Pinet et Lapeyrie (*Soc. méd. et biol. de Montpellier*, mai 1927) ont attiré l'attention sur certaines atteintes prenant le masque de la fièvre typhoïde.

Serio (*Arch. di path. e clinica medica*, mai 1927) a observé 5 cas de spondylite survenus à titre de complication ; il décrit une forme aiguë avec fonte des corps vertébraux et production d'abcès ossifluents, de même aussi une forme chronique qui se traduit par des hyperostoses.

Une série d'observations nouvelles a paru, montrant que l'infection humaine peut être déterminée par le bacille de Bang, germe spécifique de l'avortement épizootique des bovidés.

Une bonne revue d'Evans (*Journ. of Amer. med. Association*, 26 févr. 1927) met la question au point. Mais les infections d'origine bovine sont rares ; la différenciation ne peut se faire que par les réactions d'agglutination ; l'auteur attire également l'attention sur une autre infection produite par *B. turalense* qui serait très voisine de celles qui sont produites par *M. melitensis* et *B. abortus*.

Kreuter (*Klinische Woch.*, 1927, p. 1380) cite

plusieurs exemples de contamination humaine par la vache, notamment celui d'un vétérinaire qui fut infecté après avoir soigné une vache qui avait avorté. Il ne croit pas exacte l'opinion de certains auteurs américains qui supposent que le bacille de Bang ne devient pathogène pour l'homme qu'après son passage par la chèvre. La maladie de Bang a en effet été constatée chez un homme qui s'est contaminé directement en enlevant à la main les membranes d'une vache atteinte de l'infection, au cours de l'expulsion de l'œuf ; Moore et Carpentier ont publié également le cas de sujets qui après avoir bu de grandes quantités de lait cru de vache ont présenté la maladie de Bang. A vrai dire, celle-ci est rare dans l'espèce humaine.

A ces faits doit être ajouté sans doute celui que Ledoux, Archer et Clerc ont récemment observé (*Gaz. méd. des hôp.*, 24 févr. 1928).

Lisbonne (*Bull. médical*, 25 juin 1927) a écrit une excellente étude générale sur la mélitococcie qui, en France, en cinq ans, s'est révélée dans 1 600 cas confirmés par le laboratoire, sans compter ceux qui sont restés méconnus de la clinique et du diagnostic bactériologique. Il envisage également l'origine non seulement caprine, mais aussi bovine, et il conclut à la nécessité d'une prophylaxie s'appuyant surtout sur la vaccination préventive de l'animal. Mais Burnet (*Acad. des sciences*, 27 déc. 1927) a démontré que, même en utilisant des doses considérables de vaccin, on ne peut réaliser la vaccination de la chèvre ; cet animal n'est susceptible que de prémunition, contrairement à ce qu'on observe chez l'homme qui, lui, peut être vacciné préventivement.

Scarlatine.

Encore beaucoup de travaux sur la scarlatine ; mais ils ne semblent pas avoir contribué à nous renseigner sur le côté capital de la question qui excite la curiosité des chercheurs ; à savoir le caractère spécifique du streptocoque hémolytique auquel un certain nombre d'auteurs ont pensé pouvoir attribuer définitivement le rôle pathogène dans l'étiologie de la scarlatine.

Dolo (*Deutsche med. Woch.*, 8 juil. 1927) a étudié les streptocoques dans 40 cas de scarlatine ; de ses recherches, il résulte qu'il y aurait lieu de distinguer trois types différents, I, II et III, selon les modalités réactionnelles aux injections intradermiques. Le type I se rencontrerait dans les scarlatines avec angine catarrhale ou sans angine ; le type II dans le cas d'angine nécrotique.

D'après Simitch (*Srpski Arkiv za colokupno lekarstvo*, janv. 1927), la spécificité de ce germe ne pourrait être prouvée que par la solution des questions suivantes : 1° Les propriétés biologiques et morphologiques du streptocoque permettent-elles de le différencier des autres streptocoques? Or la seule propriété caractéristique des souches qu'il a expérimentées est la production de toxines ; ces souches n'attaquent pas la mannite ; mais la non-fermentation de ce sucre a été constatée également avec une souche prélevée d'un abcès d'un sujet qui ne présentait pas de scarlatine. 2° Jusqu'à quel point certains symptômes de scarlatine relèvent-ils de l'action des streptocoques? Simitch a suivi à cet égard un certain nombre de scarlatineux ; d'après ses observations sur la réaction de Dick, sur l'action agglutinante des sérums de convalescents, sur la faiblesse de l'immunité acquise, jugée d'après le pouvoir antitoxique du sérum, sur la rareté du phénomène de Schultz-Charlton avec le sérum de convalescents, l'auteur conclut qu'il existe une relation intime incontestable entre la scarlatine et le streptocoque, mais on ne peut affirmer que ce germe soit l'agent pathogène de la maladie.

A vrai dire, la spécificité ne pourra être démontrée qu'après reproduction expérimentale de la scarlatine. M. Nicolle, Conseil et Durand (recherches de 1926) semblaient bien l'avoir réalisée à l'aide du quatrième passage d'un streptocoque isolé de la gorge d'un scarlatineux ; mais Ciuca et Gheorghiu (*Soc. roumaine de biologie*, 28 juin 1927) n'ont pu confirmer le résultat de l'expérience ; en s'adressant à des sujets Dick-positifs dont la gorge fut badigeonnée soit avec du sang de scarlatineux, soit avec des streptocoques issus de scarlatineux, ils n'ont pu reproduire chez eux la scarlatine. Certes on se heurte, en pareille matière, à des difficultés provenant du déclin rapide de la virulence du streptocoque après les premiers repiquages. Il n'empêche que, à leur avis, le problème étiologique de la scarlatine n'est pas encore résolu.

Avec Balteanu et Constandanche, Ciuca (*Idem*) a recherché également le pouvoir agglutinant du sérum des scarlatineux. Les auteurs estiment que cette agglutination est trop limitée et manque complètement de spécificité pour pouvoir être utilisée pour le diagnostic de la scarlatine ; il en serait de même des sérums des chevaux hypervaccinés. Enfin, avec Balteanu et Gheorghiu (*Idem*), il a recherché la fixation du complément à l'aide de la toxine de Dick prise comme antigène ; il n'a obtenu de résultat positif que dans 16 p. 100 des cas ; d'où il conclut au manque de spécificité de la réaction, qui serait due aux modifications physiques subies par le sang au cours de la scarlatine.

Cantacuzène et Bonciu (*Soc. roumaine de biologie*, 19 mai 1927) ont poursuivi cette étude biologique en comparant entre eux les résultats de l'agglutination et de la fixation du complément, recherchée avec des sérums normaux, des sérums de convalescents et du sérum de chevaux vaccinés. Il n'existe en réalité de concordance que vis-à-vis du sérum des convalescents et pour le streptocoque scarlatineux, ou les streptocoques non scarlatineux « entraînés » par les filtrats. Partout ailleurs il y a

discordance. D'où la conclusion : c'est qu'il doit exister chez les scarlatineux, à côté de l'antigène streptocoque, un antigène différent qui, dans les cultures servant à l'immunisation expérimentale des animaux, fait défaut ou n'existe qu'en proportion infime ou sous une forme modifiée.

Retenons un mémoire important de Burnet sur la toxine streptococcique (*Arch. de l'Inst. Pasteur* de Tunis, n° 3, 1927) auquel nous renvoyons le lecteur que la question intéresserait.

Et voici une constatation bien troublante et inattendue : Takashi Stake (*Bull. de l'Office international d'hygiène publique*, nov. 1927) a retiré de la muqueuse pharyngée de scarlatineux ou des lésions cutanées de ces malades, des staphylocoques avec lesquels il a fait des filtrats de cultures, et des inoculations intradermiques. La réaction fut positive ! De plus, certains sujets convalescents de scarlatine avec réaction de Dick, qui de positive devint négative, présentèrent une réaction positive avec le filtrat de staphylocoques ; ce dernier provoqua sur tout le corps un exanthème, comme dans l'infection scarlatineuse antérieure, avec fièvre et vomissements. Donc, résultats superposables à ceux qu'on obtient avec les streptocoques. Dans ces conditions, l'étiologie et la pathogénie de la scarlatine ne semblent en aucune façon être connues ; tout serait à reprendre dans cette voie.

Signalons ici les observations intéressantes de Debré, Lamy et Bonnet qui ont constaté la disparition de la réaction de Dick chez des sujets venant de présenter un exanthème (*Soc. de biologie*, 11 juin 1927), un exanthème morbilleux par exemple ; mais cette disparition est transitoire et la réaction de Dick redevient positive une vingtaine de jours après la disparition de l'exanthème morbilleux. Mêmes constatations après des exanthèmes artificiels tels que l'érythème actinique ou par sinapisme.

D'autre part, les mêmes auteurs (*Idem*) ont remarqué une sorte de réapparition d'une réaction de Dick faite quelques jours auparavant, au début de l'apparition de l'exanthème morbilleux ; elle ne prend naissance que si la réaction de Dick a été primitivement positive ; elle prend l'aspect de macules plus ou moins confluentes, analogues à celles de l'érythème morbilleux, comme s'il s'agissait d'une canalisation précoce et élective de ce dernier sur un point des téguments préalablement irrité.

Les mêmes auteurs (*Soc. de biologie*, 18 juin 1927) ont montré qu'il existait un rapport étroit entre les réactions de Dick et la teneur en antitoxine du sérum des scarlatineux. Plus le nombre de « doses Dick » de toxine est élevé pour provoquer la réaction, plus le sérum est riche en antitoxine. Cette méthode de dosage est importante à retenir en vue du choix des donneurs de sérum destiné à la prophylaxie de la scarlatine et à la recherche du phénomène de Schultz-Charlton à utiliser pour le diagnostic des exanthèmes scarlatiniformes.

Dans un travail intéressant, Nobécourt, René Martin et Bize (*Presse méd.*, 11 févr. 1928) ont étudié la nature des streptocoques isolés dans certaines complications de la scarlatine ; ils ont cherché à se rendre compte si les streptocoques isolés au cours de ces dernières présentent les mêmes caractères biologiques que les streptocoques hémolytiques provenant d'angines scarlatineuses. De leurs recherches il résulte que ces streptocoques sont hémolytiques, mais leur nature est différente ; leur non-agglutinabilité, l'absence de pouvoir érythrogène, et le fait qu'ils ne sont pas cliniquement influencés par la sérothérapie, sont, à leurs yeux, des arguments semblant bien prouver qu'il s'agit, en ces cas, d'infections secondaires et non pas de localisation du germe auquel on attribue la scarlatine.

A vrai dire, ces complications ne relèvent pas toutes d'un streptocoque hémolytique banal. Les adénopathies torpides, le rhumatisme scarlatineux, et peut-être certaines néphrites seraient dus à une reprise de l'infection scarlatineuse elle-même, du fait d'une immunité faible ; les autres, d'ordre suppuratif, reconnaîtraient pour cause de véritables infections secondaires. Deux hypothèses peuvent alors être soulevées : ou bien, si le *Streptococcus scarlatinæ* est un germe hautement individualisé et spécifique, il n'aurait aucun rapport avec le streptocoque des complications, celui-ci n'étant qu'un germe banal « de sortie » ; ou bien il s'agirait du même germe qui, pourvu initialement de propriétés spéciales lui conférant l'autonomie, les perdrait peu à peu pour se conduire comme un germe banal ; véritable mutation qu'on pourrait vérifier par des cultures en série sur le même malade. Cette hypothèse cadrerait avec les constatations de Cantacuzène et Bonciu, puis de R. Martin et Lafaille, à savoir que des streptocoques banaux ensemencés sur des produits scarlatineux filtrés (urine, exsudat pharyngé) seraient susceptibles de se comporter, au point de vue de l'agglutinabilité, comme un streptocoque scarlatin. Tout semblerait « se passer comme si ce germe ne devait son individualité qu'à sa symbiose avec un principe indéterminé, un ultravirus spécifique peut-être ».

Cette conception implique donc l'idée que le streptocoque dit scarlatin serait dépourvu de spécificité.

D'ailleurs certains auteurs, Mandelbaum entre autres (*Münch. mediz. Woch.*, 11 nov. 1927), ne sont pas convaincus de cette dernière. Mandelbaum a tendance à incriminer un bâtonnet analogue au bacille de Löffler qu'il a isolé à la faveur de milieux au sérum de vache ; ce germe présenterait cette particularité de se trouver moins chez les scarlatineux que chez les sujets transmetteurs de la scarlatine. Il admet que le streptocoque ne peut, à lui seul, créer la scarlatine ; ce serait un germe capable de déterminer une infection secondaire sur un terrain préparé par un autre agent patho-

gène ; ce dernier, d'après l'auteur, ne serait autre que le bacille décrit par lui. Hypothèse à vérifier, bien entendu, et dont la dernière partie (spécificité du bacille décrit) ne semble pas faite pour entraîner d'emblée la conviction.

Vaccination préventive. — L'ignorance dans laquelle on se trouve au sujet du rôle spécifique du streptocoque décrit comme agent pathogène de la scarlatine n'empêche cependant pas de continuer à tenter des essais de vaccination préventive.

Todorovitch (*Srpski Arkiv za colokupno lekarstvo*, avril 1927) l'a pratiquée chez 303 personnes à l'aide de la toxine de Dick (trois injections à 100, 250 et 500 unités).

Sur ces 300 sujets de tous les âges (de un à quarante ans) il n'a pu rendre négative la réaction de Dick que chez 169 d'entre eux, soit dans 55,7 p. 100 des cas. Les autres ont dû recevoir quatre, cinq, six et même douze injections.

Par contre, dans les quatorze mois qui suivirent la vaccination, l'auteur ne compta, parmi ces vaccinés, que deux cas de scarlatine bénigne, bien que la plupart se soient trouvés à l'âge de la réceptivité maxima et aient été exposés souvent à l'infection. Il conclut que l'injection intradermique de toxine de Dick est inoffensive, ne produit aucune hyper-sensibilité vis-à-vis de la scarlatine, et que la vaccination, bien que semblant ne conférer qu'une immunité toute relative, est indiquée dans les populations qui, comme celles de Yougoslavie, présentent une grande morbidité et une haute mortalité scarlatineuses.

Sparrow et Kaczynski (*Soc. polonaise de biologie*, févr. 1928) ont soumis 25 256 enfants à l'épreuve de la réaction de Dick ; 55 p. 100 ont été trouvés réceptifs à la scarlatine, et 45 p. 100 réfractaires ; 100 cas de scarlatine se sont manifestés parmi eux ; 97 avaient présenté un Dick positif, et 3 un Dick négatif.

Les enfants « Dick + » ont été soumis à la vaccination préventive à l'aide de trois injections de 3 500 doses cutanées de toxine au total ; 15 055 ont ainsi été vaccinés ; 33 ont contracté la scarlatine : soit 0,22 p. 100. Parmi les non-vaccinés, on observa une proportion trois fois plus élevée.

En Russie, à l'Institut Metchnikoff de Moscou, Korschun et Spirina (*Serichenbekampfing*, 1927, p. 40) ont utilisé un vaccin formolé ; la morbidité est tombée de 16,5 p. 1 000 à 5 p. 1 000 chez les sujets vaccinés à deux et trois injections ; la mortalité est descendue de 1,6 p. 1 000 à 0,06 p. 1 000. La vaccination ne semble pas avoir influé sur la fréquence des complications.

De leur côté, Belonovsky et Miller (*Vratchébnaia Gazeta*, janv. 1927) ont pensé pouvoir réaliser une vaccination locale en pulvérisant pendant trois jours consécutifs 1 centimètre cube de toxine de Dick au niveau du pharynx. Sur 3 000 enfants ainsi traités, 2 ont contracté la scarlatine quatre mois plus tard ; chez 3 000 non-vaccinés, 26 cas furent constatés ; après huit mois, 5 scarlatines se déclaraient parmi les premiers, et 41 parmi les seconds. Les auteurs usent de prudence en demandant le contrôle de leur méthode pour qu'on puisse porter sur elle un jugement définitif.

Sérothérapie. — Plusieurs auteurs ont encore, cette année, fait connaître les résultats de leurs essais de sérothérapie antiscarlatineuse :

Garden (*Journ. of Amer. med. Association*, 5 févr. 1927) a employé le sérum de Dick dans des cas graves : une injection à l'entrée, une deuxième douze à vingt-quatre heures après. Sous son influence, la température baisse, l'éruption pâlit et disparaît ; le nombre des complications se réduit ; celles qui surviennent avant la sérothérapie sont moins favorablement influencées ; enfin le nombre des streptocoques hémolytiques de la cavité pharyngée diminue.

Schottmüller (*Klinische Woch.*, 3 sept. 1927) a traité 50 cas très graves aussitôt après l'entrée des malades à l'hôpital. Il a constaté que les phénomènes toxiques (cyanose, délire, prostration) et l'exanthème cèdent très rapidement à l'injection du sérum ; de plus, il ne s'est produit de complications que dans 27 cas, alors que 50 autres cas non traités et moins graves ont fourni 41 complications.

Castex et Gonzalez (*La Prensa medica argentina*, 20 nov. 1927) ont traité 250 cas à l'aide d'un sérum préparé à l'Institut bactériologique de Buenos-Ayres : il était injecté à des doses variant entre 20 et 100 centimètres cubes. Dans les scarlatines pures, le résultat est d'autant meilleur que l'intervention est plus précoce. Tous les symptômes s'atténuent rapidement et la durée de la maladie s'abrège notablement. Les complications sont rares, mais, une fois qu'elles sont produites, elles résistent à l'action de la sérothérapie. De plus, cette dernière reste impuissante quand la scarlatine est compliquée de rougeole ou de diphtérie.

Les auteurs ont fait des essais de prévention à l'aide du même sérum qui a préservé les sujets auxquels il a été injecté.

Bormann (*Deutsche med. Woch.*, 8 juill. 1927) a utilisé un sérum provenant de la fondation Behring de Marburg et obtenu à l'aide de la souche streptococcique originale de Dick et Dochez. Il injecte par la voie musculaire de 25 à 50 centimètres cubes, sans dépasser la dose totale de 75 centimètres cubes. L'auteur a constaté que, dans les scarlatines simples, l'efficacité se traduit par l'amélioration de l'état général, de l'angine, de la respiration et du syndrome toxique ; par contre, l'exanthème ne subit aucune modification. Il n'a pas observé de complications primaires, mais le sérum ne présente aucun pouvoir préventif sur les complications secondaires, la néphrite en particulier.

En Alsace, Lautier et M[lle] Dreyfus (*Soc. de méd. du Bas-Rhin*, 20 mars 1927) ont constaté des effets surprenants et impressionnants, notamment dans

plusieurs cas de scarlatines hypertoxiques et septicémiques.

Divers. — Signalons le travail de Gallavardin (*Soc. méd. des hôp. de Lyon*, 31 janv. 1928), aux yeux duquel le rhumatisme scarlatin n'est autre qu'un rhumatisme articulaire aigu ; il en donne comme preuves la fréquence de l'endocardite au cours du rhumatisme scarlatin, la possibilité de rechutes rhumatismales dans les mois qui suivent la première atteinte, enfin l'apparition d'une chorée dans la convalescence de ce rhumatisme.

Oreillons.

La méningite ourlienne est fréquente au cours des oreillons ; elle peut constituer la première manifestation de l'infection ourlienne, mais le fait est relativement rare. C'est un cas de ce genre qu'ont étudié Weissenbach, Turquéty et Durupt (*Soc. méd. des hôp.*, 10 juin 1927). Joltrain, Hillemand et Justin-Besançon (*Soc. méd. des hôp.*, 26 juin 1927) en ont apporté deux observations où le gonflement parotidien n'est survenu qu'au déclin de la période fébrile ; mais le syndrome méningé, qui en impose tout d'abord pour une méningite tuberculeuse, a persisté plus d'un mois, laissant chez un des malades de la céphalée, des mouvements convulsifs et quelques troubles psychiques.

R. Bénard (*Idem*, 17 juin 1927) déclare avoir décelé à l'ultramicroscope le spirochète décrit par Kermorgant dans le liquide céphalo-rachidien de deux malades chez lesquels il avait pratiqué la ponction lombaire avant l'apparition du syndrome méningé clinique ; dans 16 autres cas, les constatations furent négatives.

Sabrazès et Broustet (*Soc. de biologie de Bordeaux*, 20 juill. 1927) n'ont pu mettre ce germe en évidence, pas plus d'ailleurs que dans l'urine et le testicule. Avec Beaudiment, les mêmes auteurs (*Idem*) ont décrit un cas intéressant d'oreillons compliqué de néphrite et de pancréatite nécrosante qui entraîna la mort.

Coqueluche.

Lawson et Muller (*Journ. of Americ. med. Association*, 23 juill. 1927) n'ont pu cultiver le bacille de Bordet en partant de la salive ; en s'adressant aux crachats ensemencés sur le milieu classique (Bordet), ils ont obtenu moins de résultats positifs qu'en plaçant devant la bouche des malades, au moment des quintes, des boîtes de Petri contenant ce même milieu ; sur 533 cas de coqueluche, ils purent déceler le germe dans 219 cas. Ils l'ont trouvé également en des cas assez fréquents qui n'avaient pas cliniquement l'allure de la coqueluche ; ils supposent qu'à côté de la coqueluche bien caractérisée, il existe de nombreuses formes frustes prenant le masque d'une affection banale des voies respiratoires. Ce n'est pas, à vrai dire, une nouveauté.

Debré, J. Marie et Prétet (*Soc. de biologie*, 10 mars 1928) ont recueilli 39 souches de bacilles de Bordet-Gengou ; ils ont soumis dix d'entre elles à la recherche de l'agglutination par les sérums expérimentaux ; ils n'ont rencontré jusqu'alors qu'un type de ce germe, le type B. Ils ont remarqué toutefois que l'agglutination avec les sérums expérimentaux est assez variable ; cette constatation expliquerait peut-être, d'après les auteurs, les différences qu'on observe dans les résultats thérapeutiques suivant qu'on intervient avec certains vaccins ou sérums.

On sait combien est grave la coqueluche des nourrissons de moins de trois mois ; chez eux, la mortalité est très élevée. Stroe et Angelescu (*Soc. roumaine de biologie*, 5 mai 1927) sont arrivés dans deux cas, après injections de sérum de convalescents (5 à 10 centimètres cubes), à réduire la durée de la maladie et particulièrement de la période quinteuse. Cette méthode a donc eu un effet salutaire sur l'évolution et le pronostic ; son application devrait être plus étendue pour qu'on en puisse connaître la véritable valeur.

Diphtérie.

Déjà l'an dernier, la question de la gravité particulière revêtue par la diphtérie avait été l'objet d'une discussion très animée à la Société médicale des hôpitaux ; tout d'abord on avait pensé devoir incriminer une déficience du sérum antidiphtérique. Il s'agissait à vrai dire, comme Lereboullet l'a montré, d'une malignité particulièrement grande et précoce des atteintes. Lereboullet (*Acad. de méd.*, 10 mai 1927, et *XIXe Congrès de médecine*, octobre 1927) a développé et complété son argumentation en apportant des faits montrant la fréquence insolite des infections secondaires, notamment de la strepto-diphtérie avec streptococcémie. En certains cas c'est la pneumococcie qui a été observée, avec pneumocoques décelés par l'hémoculture dans les premiers jours de la diphtérie, puis pleurésies purulentes, arthrites suppurées et broncho-pneumonies à pneumocoques. De plus, la rougeole, la varicelle sont venues compliquer la diphtérie ; enfin l'épidémie a évolué en même temps qu'une épidémie de grippe avec son cortège habituel d'infections associées.

Des constatations analogues ont d'ailleurs été faites à la même époque en Allemagne par Deicher et Agulnik (*Deutsche mediz. Woch.*, 13 mai 1927) ; la diphtérie y était maligne également et résistait à l'action du sérum ; même traitée précocement dès le deuxième jour, la mort ne pouvait toujours être évitée. A l'autopsie, les auteurs ont trouvé fréquemment des germes dans les viscères ; les plus courants ont été des streptocoques hémolytiques qu'on décelait dans le foie, le poumon, la rate, alors même

que nulle manifestation streptococcique ne s'était produite pendant la vie, paraissant ainsi avoir exalté la virulence du bacille de Löffler auquel il était associé.

Un travail de Lereboullet et Pierrot (*Soc. de pédiatrie*, 18 janv. 1927) avait déjà mis en évidence l'existence d'une hypoglycémie dans les diphtéries malignes. Lereboullet revient sur cette question (*Arch. de méd. des enfants*, mars 1928) et, à l'aide de nouvelles observations qui confirment les premières, il démontre que les formes graves de diphtérie s'accompagnent généralement d'hypoglycémie ; cette dernière est en relation avec l'insuffisance surrénale par laquelle elles se traduisent fréquemment ; cette notion est intéressante au point de vue pratique, car la recherche de la glycémie peut renseigner utilement, dans un cas particulier, sur l'atteinte des surrénales et permettre de mesurer, à ce point de vue, l'intensité de l'intoxication ; de plus, en ce qui concerne le pronostic, une diphtérie maligne chez laquelle l'hypoglycémie persiste malgré l'opothérapie surrénale paraît comporter un pronostic plus réservé que celle qui revient rapidement à une glycémie normale sous l'influence de cette action thérapeutique.

Cette année encore (*Soc. de pédiatrie*, 20 mars 1928) il rapporte avec David et Donato les résultats de ses recherches sur la cholestérinémie : dans les diphtéries malignes, on note de l'hypocholestérinémie, surtout dans les cas précocement mortels; la chute se fait parallèlement à celle de la glycémie ; elle persiste pendant toute l'évolution de la maladie, associée ou non à de l'hyperazotémie, puis, quand le malade guérit, la cholestérinémie se relève progressivement pour dépasser la normale et revenir à son taux classique une fois la guérison obtenue. Dans les diphtéries communes, son taux est normal ou légèrement abaissé. Elle s'observe encore lors des accidents sériques prononcés. Les infections associées accroissent toujours le fléchissement de la cholestérinémie, principalement l'infection streptococcique où l'on observe le taux le plus bas. A noter au contraire que, lors des paralysies diphtériques, on constate une hypercholestérinémie. Ces variations sont importantes à relever ; elles se rapprochent des variations du sucre sanguin chez les diphtériques.

Chalier, Brochier, Chaix et Grandmaison (*Journ. de méd. de Lyon*, 5 janv. 1927) attribuent en majeure partie la cause de la malignité de certaines diphtéries à des lésions intéressant simultanément les reins et les capsules surrénales : néphrite parenchymateuse tubulaire, avec albuminurie, oligurie, surtout. azotémie; surrénalite avec congestion intense, dislocation des travées cellulaires, etc. La combinaison de ces altérations crée une maladie générale qui tue par intoxication.

Mouriquand, Leulier et Sédallian (*Acad. des sciences*, 9 mai 1927) ont constaté expérimentalement que la toxine diphtérique entraîne une diminution considérable de la teneur des capsules surrénales en adrénaline ; quinze à vingt heures après l'injection, il n'existe plus qu'un peu d'adrénaline virtuelle. Ces observations sont de nature à expliquer la production du syndrome d'insuffisance surrénale observé chez les diphtériques.

La question, déjà amorcée l'an dernier, de la diphtérie des nourrissons continue à préoccuper les pédiatres. Déjà Ribadeau-Dumas et Chabrun (*Soc. méd. des hôp.*, 18 janv. 1927) avaient montré qu'à côté des rhino-pharyngites qui représentaient toute la diphtérie chez le nourrisson, il existait aussi des troubles généraux graves, avec cachexie traînante, résistant au sérum, mais dus néanmoins à l'action du bacille de Löffler.

Dans un travail du plus haut intérêt, Chevalley (*Soc. de pédiatrie*, 17 mai 1927; *Le Nourrisson*, juillet et septembre 1927) signale que sur 1 000 nourrissons observés dans le service de Marfan, il put en déceler 100 chez lesquels il trouva du bacille de Löffler, sans qu'il se soit produit de fausses membranes, dans les fosses nasales (80 cas), au niveau de la conjonctive (8 cas), au niveau de la plaie ombilicale (2 cas) et de la fissure sus-auriculaire (1 cas). Or, ces sujets n'étaient pas simplement des porteurs de germes, car chez eux la mortalité atteignit 56 p. 100, alors que dans les nourriceries de l'hospice, la mortalité générale ne s'élève pas à plus de 20 p. 100. Certains de ces sujets présentent d'ailleurs des troubles de nutrition rapide, voire même des états cholériformes, des broncho-pneumonies. L'auteur conclut en insistant sur l'existence, chez le nourrisson, d'une diphtérie larvée, sans fausse membrane. Grand est assurément l'intérêt de ces constatations au point de vue thérapeutique et épidémiologique.

Sur cette question se greffe celle du rôle de la diphtérie dans les broncho-pneumonies de la première enfance, mis en évidence par Duchon (Thèse de Paris, 1926 ; *Paris médical*, 19 févr. 1927; *Soc. méd. des hôp.*, 10 juin 1927). Pour lui, ces broncho-pneumonies sont dues à des infections polymicrobiennes, provenant successivement des germes contenus dans le pharynx du malade ; parmi ces derniers, le bacille de Löffler jouerait un rôle important ; il serait très fréquent d'ailleurs dans la gorge et les fosses nasales d'enfants atteints de broncho-pneumonie grave, et il serait facilement décelable dans les foyers broncho-pneumoniques des enfants qui ont succombé. C'est la raison pour laquelle Duchon a introduit dans ses lysats-vaccins anti-broncho-pneumoniques le bacille diphtérique, et préconise également la sérothérapie antidiphtérique précoce et intensive.

Certains médecins, Guillemot et Grenet, Flandin, etc. ont appliqué la méthode nouvelle et en ont obtenu de bons résultats ; ils ont pu ainsi améliorer le pronostic des broncho-pneumonies chez les nourrissons. Cette opinion n'est cependant pas partagée par tous : Cathala, Apert, Ribadeau-Dumas, Léchelle

déclarent que leurs résultats ne sont pas encourageants, et certains ont abandonné la méthode. Au demeurant, Dufourt (*Soc. méd. des hôp. de Lyon*, 28 juin 1927) s'élève contre les constatations de Duchon ; il n'admet pas le rôle pathogène des bacilles de Löffler recueillis dans les poumons après la mort, ces germes pouvant provenir du rhinopharynx au moment de la période agonique ; seule compte la ponction du poumon pendant la vie ; dans ces conditions, Dufourt ne l'a jamais observé, et il critique fortement la méthode thérapeutique proposée, qui n'a d'ailleurs pas donné entre toutes les mains les résultats espérés.

La question en est là ; il appartiendra à l'avenir d'en décider.

Les questions d'*immunité antidiphtérique* ont continué à exciter la curiosité des laboratoires.

En raison du taux minime de l'antitoxine à déceler dans le sérum humain et de la faible proportion de sérum utilisable, G. Ramon et Zœller (*Soc. de biologie*, 22 oct. 1927) ont été appelés à modifier la technique classique et à appliquer au titrage de l'antitoxine la réaction de floculation : mélange du sérum et de l'antigène (toxine ou anatoxine) et mise à l'étuve ; la floculation, s'il y a lieu, s'ensuit. Cette méthode permet de déceler des quantités au moins égales à l'unité antitoxique et d'étudier ainsi le développement de l'antitoxine et de la réactivité acquise. Les résultats sont superposables à ceux que donne la méthode d'Ehrlich.

A l'aide de ce procédé, Zœller (*Soc. méd. des hôp.*, 16 déc. 1927) a étudié la valeur de l'immunité chez des sujets spontanément immunisés, chez les porteurs rebelles de bacilles diphtériques, chez des sujets antérieurement atteints de diphtérie.

Après immunisation spontanée, le taux d'antitoxine oscille autour d'un dixième d'unité antitoxique. Chez les porteurs depuis plusieurs semaines, la valeur moyenne de l'immunité s'accroît. Les anciens diphtériques présentent non seulement de l'antitoxine, mais aussi la faculté de l'accroître.

D'après Ramon (*Soc. de biologie*, 4 janv. 1928) l'antigène constitué par le floculat anatoxine-antitoxine est très inférieur à l'anatoxine pour la production de l'immunité. L'antigène obtenu par précipitation de l'anatoxine par HCl a une moindre valeur que celle de l'anatoxine ; de plus, il est peu stable.

Chez les rougeoleux, Ramon et Zœller (*Soc. de biologie*, 3 mars 1928) ont constaté que la valeur de l'antitoxine subit un accroissement notable dix jours après l'injection d'anatoxine, malgré le caractère anergisant de la rougeole. Zœller (*Soc. méd. des hôp.*, 9 mars 1928) montre ensuite la persistance de la réactivité antitoxique chez les rougeoleux, quelles que soient d'ailleurs les variations de l'anergie tuberculinique ; cette dernière ne s'accompagne donc pas obligatoirement d'une éclipse de la réactivité.

Contrairement à l'opinion de Netter, L. Martin (*Soc. méd. des hôp.*, 9 mars 1928) estime que l'immunité acquise par la diphtérie s'observe dans 50 p. 100 des cas, tandis que l'anatoxine la confère 98 fois sur 100 ; cette opinion est confirmée par les constatations de Lereboullet qui voit fréquemment des récidives de diphtérie, alors que sur 10 000 vaccinés, il n'a observé que 4 cas de diphtérie.

Signalons enfin dans ce chapitre l'étude de Zœller (*Soc. méd. des hôp.*, 2 mars 1928) sur les caprices de l'immunité occulte ; la question fait d'ailleurs, dans le corps de ce numéro, l'objet d'un travail plus étendu où il développe ses constatations.

Autant, l'an dernier, la SÉROTHÉRAPIE ANTIDIPHTÉRIQUE a fait parler d'elle au sujet de la mortalité par diphtérie qui s'était montrée plus élevée que de coutume, autant, cette année, le silence a été presque complet à son sujet. Il n'en a pour ainsi dire été question qu'à propos des faits précités des coryzas diphtériques sans fausses membranes constatés chez le nourrisson et des broncho-pneumonies de la première enfance (voy. plus haut).

Quant à la VACCINATION ANTIDIPHTÉRIQUE, elle est entrée désormais dans la voie de la réalisation. L'efficacité de la vaccination par l'anatoxine est telle qu'on a été amené à la mettre en pratique en maints milieux des agglomérations urbaines et dans les familles.

Langle, Dufestat (*Médecine scolaire*, août 1927) vantent les bienfaits de la méthode dans le milieu scolaire : parmi les 257 enfants qui furent vaccinés, 2 seulement contractèrent la diphtérie, quelques jours après avoir reçu la troisième injection ; mais cette diphtérie fut très bénigne et contrasta avec les diphtéries sévères qui furent observées au cours de l'épidémie et résistèrent plusieurs semaines à des doses massives de sérum.

A Bordeaux, Balard (*Soc. de méd. et de chir. de Bordeaux*, déc. 1927) déclare qu'à la suite de l'emploi de l'anatoxine, la diphtérie a complètement disparu de la maternité où il l'a appliquée.

D'ailleurs, une Commission nommée par le ministre du Travail et de l'Hygiène pour étudier les résultats de cette méthode a conclu par la voix de son rapporteur J. Renault (*Acad. de méd.*, 13 mars 1928) :

1° La vaccination antidiphtérique par l'anatoxine de l'Institut Pasteur confère une immunité qui s'établit en six semaines et persiste indéfiniment ; 2° elle est d'une innocuité absolue : elle provoque, dans quelques cas, une réaction locale et une réaction générale de très courte durée, sans aucun danger, et d'autant plus rare que l'enfant est plus jeune ; ne contenant pas de sérum, elle peut être injectée sans préoccupation d'un traitement sérothérapique antérieur ou ultérieur ; 3° elle peut être faite à tous les âges, mais doit être appliquée à tous les enfants qui sont beaucoup plus souvent atteints par la diphtérie que les adultes ; 4° elle doit être recommandée dès la fin de la première année, parce que la diphtérie est d'autant plus grave que

les enfants sont plus jeunes ; 5° une propagande ardente et continue sera préférable à une obligation légale : elle présentera aux familles la vaccination antidiphtérique sous son vrai jour, c'est-à-dire, non comme une nouvelle servitude, mais comme un bienfait de la science, dont l'application générale conduirait à la disparition d'un terrible fléau.

Enfin, outre le procédé classique de la vaccination sous la peau, il y a lieu de retenir la méthode de la *rhino-vaccination* qui, en certains cas, peut être de la plus grande utilité. Aux faits déjà publiés par eux l'an dernier, Zœller et Ramon (*Acad. de méd.*, 21 juin 1927) en apportent d'autres montrant que l'immunité ainsi conférée est semblable à celle que détermine une infection occulte. C'est à cette même conclusion qu'arrivent Lesné, Marquézy, Lemaire et Monmignant (*Soc. de biologie*, 7 mai 1927, et *Soc. de pédiatrie*, 17 mai 1927).

Méningococcie.

Alors qu'en Europe et en Amérique, la méningococcie fait peu parler d'elle en ce moment, il n'en est pas de même en Afrique, où, depuis quelques années, elle semble plus fréquente et prendre de l'extension. Il est vrai que le *quatrième rapport épidémiologique de la section d'hygiène de la Société des Nations* (oct. 1927), qui relate ces faits, reste muet sur l'agent pathogène, car si le méningocoque est parfois en cause, on a droit de se demander s'il ne s'agirait pas du pneumocoque, auquel la race noire est très réceptive. L'étiologie spécifique mériterait d'être précisée.

Au point de vue clinique, on ne signale rien de bien spécial. A retenir seulement des erreurs de diagnostic qui ont consisté à prendre pour une méningite cérébro-spinale des affections qui lui étaient étrangères.

Pierrot et Pruvost (*Echo méd. du Nord*, 8 oct. 1927) ont constaté, chez un enfant convalescent de varicelle, un syndrome méningé pour lequel la sérothérapie antiméningococcique a été immédiatement pratiquée ; l'évolution ultérieure montra qu'il s'agissait d'un abcès épidural à staphylocoques.

C'est encore un cas d'épidurite suppurée ayant simulé la méningite cérébro-spinale sur lequel Mouriquand, Bernheim et Lesbros (*Soc. méd. des hôp. de Lyon*, 8 nov. 1927) ont attiré l'attention. Une ponction lombaire retira du pus ; sérothérapie antiméningococcique massive : mort trois jours après le début du traitement. L'autopsie montra l'existence d'une épidurite consécutive à une ostéomyélite aiguë de l'aileron sacré, dont le pus avait fusé vers l'espace épidural.

Foncin et Jost (*Ann. d'oculistique*, mai 1927) ont bien étudié un cas de kératite parenchymateuse survenue au cours d'une méningite cérébro-spinale, qui a pris l'allure d'une kératite hérédo-spécifique, avec laquelle elle pouvait être confondue.

Au point de vue thérapeutique, mentionnons l'observation d'Hassenforder (*Réunion méd.-chir. des hôp. de Lille*, 16 janv. 1928) qui eut à traiter une atteinte prolongée à rechutes. Traitement : sérothérapie puis vaccinothérapie avec un autovaccin. Guérison sans complications.

Chalier, Vallery et Valin (*Soc. nat. de méd. et des sc. méd. de Lyon*, 18 mai 1927) ont apporté le cas d'un nourrisson infecté par le méningocoque B. Après sérothérapie rachidienne qui ne put être continuée, ils pratiquèrent la sérothérapie par la voie ventriculaire. Guérison sans complication ; Chalier insiste sur la nécessité d'intervenir par l'injection ventriculaire qui, chez le nourrisson, est des plus simples. Ce fait confirme l'opinion que j'ai émise à ce sujet à maintes reprises.

Lereboullet et M. David (*Soc. de pédiatrie*, 21 juin 1927) ont traité, sans sérothérapie, deux enfants à l'aide de l'endoprotéine de Luton ; tous deux guérirent. Mêmes faits rapportés à la même séance par Apert et par Cathala.

A propos d'un cas de méningite terminé par la mort, où l'autopsie montra l'existence d'une sous-arachnoïdite suppurée, à l'exclusion de toute lésion *macroscopique* au niveau des ventricules, Marfan (*Le Nourrisson*, mai 1927) estime que la conception de Lewkowicz, concernant la chorio-épendymite primitive (la sous-arachnoïdite n'étant que secondaire), ne saurait être généralisée. Il critique également la conception du même auteur pour lequel le cloisonnement par des exsudats fibrino-purulents et le gonflement du tissu nerveux doivent céder le pas au blocage par enfoncement et étranglement, dans le tissu occipital, du bulbe et des parties adjacentes des centres nerveux refoulés par l'œdème inflammatoire. Le cas publié par Marfan en 1916 et les faits eux-mêmes observés depuis lors par nombre d'auteurs prouvent cependant bien l'existence indiscutable de ce cloisonnement tel que l'envisagent les auteurs français, et qui peut se répéter sur plusieurs points du tractus cérébro-spinal. Certes, nombre de questions ne sont pas encore résolues dans l'histoire de ces méningites cloisonnées ; il importe d'en chercher la solution, car, d'après Marfan, le cloisonnement est une des principales causes d'insuccès du traitement sérothérapique des méningites à méningocoques.

Poliomyélite.

L'année 1927 aura été fertile en épidémies de poliomyélite. Celles-ci sont apparues, prenant une assez grande extension, aux Etats-Unis, en Allemagne et en Roumanie. Les travaux qu'elles ont suscités ne sont pas encore nombreux ; mais ceux qui ont paru ont apporté quelques faits intéressants. C'est la Roumanie surtout qui leur a donné le jour. D'après un mémoire de Jonesco, Mihaesti (*Bull. de l'Office international d'hyg. publique*, janv. 1928), la poliomyélite, qui existait en Rou-

manie à l'état sporadique, a revêtu pour la première fois dans ce pays la forme épidémique, prenant dès le mois d'août 1927 une extension inaccoutumée : 1576 cas déclarés ont pris naissance entre cette époque et le mois d'octobre, dont 442 survenus à Bucarest même ; 63 départements ont été infestés, sur 76. Et encore n'a-t-on tenu compte que des formes paralytiques, à l'exclusion des cas abortifs qui se sont montrés particulièrement nombreux, quatre à cinq fois plus que les atteintes avérées.

Nos confrères roumains ont confirmé ce que nous savions déjà au point de vue clinique, épidémiologique, biologique, expérimental, et au point de vue de la contagiosité. L'auteur ne fait qu'effleurer la question du traitement, en affirmant cependant que la sérothérapie a donné des résultats encourageants.

Marinesco, Manicatide et Dragonesco (*Acad. de méd.*, 14 févr. 1928) ont apporté une étude anatomopathologique complète de cette affection d'après vingt-cinq autopsies. Comme on le savait déjà, les lésions ne se cantonnent pas dans la moelle, elles intéressent également tout l'axe gris : bulbe, protubérance, cervelet, noyau dentelé, pédoncule où c'est surtout le *locus niger* qui est atteint, comme dans l'encéphalite épidémique. La topographie des lésions est régie par la répartitition des vaisseaux ; parmi ces derniers, les artères sont intactes, mais on observe de l'infiltration des parois veineuses, surtout au niveau du sillon antérieur de la moelle. Les auteurs ont constaté des lésions méningées dans la région infundibulaire, de l'hippocampe et dans l'écorce, sans que celle-ci soit atteinte en profondeur, enfin les altérations de la muqueuse du pharynx et de l'intestin. Ces organes représentent sans doute la porte d'entrée du virus. De là, il se propagerait par la voie lymphatique jusqu'à la cavité arachnoïdienne, puis il envahirait la paroi des veinules accompagnant l'artère du sillon antérieur et pénétrerait dans la corne antérieure où la circulation est très active.

Avec Rasanio, les mêmes auteurs (*Acad. de méd.*, 17 janv. 1928) ont communiqué les résultats thérapeutiques qu'ils ont obtenus avec diverses méthodes. La sérothérapie à l'aide du sérum de convalescents, comme aussi avec le sérum de Pettit, ne leur a pas donné de résultats aussi encourageants que ceux qui sont déjà connus ; peut-être faut-il attribuer ces faits à des injections pas assez précoces. On sait en effet que l'efficacité est d'autant plus marquée que l'intervention a lieu pendant la période préparalytique. La rœntgenthérapie a donné des résultats insuffisants ; la diathermie et la galvanisation lui seraient préférables.

A l'occasion de cette communication, Netter (*Acad. de méd.*, 31 janv. 1928) est revenu sur la question. Il a rappelé les conditions d'application de la sérothérapie par le sérum de convalescents et les conditions de succès ; il en a précisé les résultats qu'on peut obtenir suivant que l'injection est faite dès le début, avant l'apparition des paralysies, ou quand celles-ci sont réalisées ; elles s'atténuent rapidement en cessant de s'étendre dans les formes ascendantes faisant redouter une atteinte bulbaire prochaine.

Le lecteur pourra se documenter encore sur la question auprès du rapport d'Etienne au *Congrès de pédiatrie* de Lausanne (septembre 1927) ; l'auteur continue à constater d'excellents résultats soit par le sérum de convalescents, soit par le sérum de Pettit à hautes doses ; il est juste d'ajouter qu'à cette occasion, quelques auteurs se sont montrés moins optimistes. Au même congrès d'ailleurs, Duhem préconise, pour la période post-fébrile, l'usage de la radiothérapie, de la diathermie, de la mécanothérapie ; à la période des paralysies, la radiothérapie serait cependant inopérante.

Sicard, Hagneneau et Wallich (*Soc. méd. des hôp.*, 22 juin 1927) ont obtenu de bons résultats en appliquant l'autohémothérapie à la période initiale.

Signalons enfin un essai important et intéressant de Davide (*Bull. de l'Office international d'hyg. publique*, janv. 1928) qui a utilisé *à titre préventif*, en Suède septentrionale, le sérum de convalescents pour essayer d'enrayer une épidémie de poliomyélite. Les inoculations préventives ont été pratiquées à l'aide de sérum prélevé au plus tôt le dixième jour après disparition totale de la fièvre ; 5 centimètres cubes ont été ainsi introduits dans les masses musculaires. Dans chaque village il n'inocula que la moitié de la population. Sur 84 sujets non traités préventivement, 14 cas de poliomyélite se produisirent ; sur 73 traités, un seul cas fit son apparition, et encore le malade était-il en incubation au moment de l'injection. L'auteur cite le fait intéressant d'une famille dont les trois enfants (de un à quatre ans) furent vaccinés et restèrent indemnes, alors que la domestique (seize ans), qui ne fut pas vaccinée, fut atteinte.

Typhus exanthématique.

Et voici que l'on reparle du typhus exanthématique ; il n'a jamais cessé d'ailleurs de se manifester en un point ou un autre du globe ; mais quelques constatations nouvelles ont donné un certain regain d'activité en certains services des laboratoires.

Hauduroy (*Arch. de l'Institut Pasteur de Tunis*, n° 3, 1927) a cherché à pénétrer plus avant le problème de l'étiologie spécifique de l'infection qui serait due, suivant les uns à *Rickettsia Prowazeki*, suivant les autres au *Proteus* X^{19}. L'auteur a repris les recherches de Mlle Feygin d'après lesquelles ce dernier germe pourrait revêtir des formes filtrantes qui seraient les intermédiaires entre lui et la Rickettsia. A l'aide d'un bactériophage anti-proteus, on lyse une culture de *Proteus* X^{19} ; une fois filtré, le lysat se trouble après plusieurs

jours, reconstituant en réalité un nouveau *Proteus*. Or le bactériophage antiproteus, dénué de formes filtrantes, ne confère pas, après inoculation au cobaye, le typhus expérimental. Il resterait seulement à savoir maintenant si un filtrat de *Proteus* pourvu de formes filtrantes ne serait pas capable de déterminer chez le cobaye le typhus expérimental.

Signalons un procédé de diagnostic précoce du typhus exanthématique, imaginé par Melconian (*Paris méd.*, 10 déc. 1927) ; il consiste dans l'application de ventouses sèches qui feraient apparaître *in situ* l'éruption typhique trente-six à quarante-huit heures avant l'éclosion de l'éruption naturelle. L'éruption artificiellement provoquée revêtirait tous les caractères de l'exanthème qui doit se manifester ultérieurement. Si ces faits se confirment, ils présentent une importance indiscutable au point de vue du dépistage précoce et, par conséquent, de la prophylaxie.

Beutter, Emeric et Poulain (*Le Mouvement sanitaire*, 29 févr. 1928) ont étudié l'éclosion et l'évolution d'une petite épidémie qui s'est manifestée dans le bassin minier de Saint-Étienne à la suite de l'arrivée de Marocains annoncés comme suspects par l'inspecteur départemental de l'Aude, après que deux d'entre eux avaient été hospitalisés à Marseille pour typhus. Les mesures prophylactiques appliquées de concert avec un dépistage précoce admirablement organisé, ont eu raison de ce petit foyer qui, à défaut des précautions prises, eût pu subir une extension fâcheuse.

Une assez forte épidémie s'est développée au Maroc depuis janvier jusqu'en septembre 1927, déterminant 1 247 atteintes dont 1 140 chez les civils indigènes (*Maroc médical*, 15 déc. 1927). Sans avoir été massive, car chaque foyer a été énergiquement combattu, elle a été assez diffuse en raison de la mobilité des indigènes.

Un travail de Gauthier (*Arch. de méd. et de pharm. militaires*, janv. 1928) décrit, d'après ses observations recueillies en Algérie, les difficultés du diagnostic, tout particulièrement chez les indigènes qui présentent le plus souvent un tableau clinique incomplet et estompé ; il signale les mesures prophylactiques pratiques à prendre notamment pour préserver le médecin et son personnel qui, tous deux, paient trop souvent leur tribut mortel à cette infection contre laquelle il importe au plus haut point de les protéger.

Enfin l'année 1927 aura été marquée par l'apparition sur notre côte méditerranéenne, comme aussi en certaines régions tropicales, d'une infection exanthématique ressemblant par certains points au typhus pétéchial, mais en différant par d'autres, si bien que, à l'heure actuelle, il est difficile d'en préciser la nature.

Déjà Fletcher et Lesslar avaient attiré l'attention (*Journ. of tropical disease and hygiene*, 15 nov. 1926) sur une maladie spéciale se rapprochant assez étroitement du typhus décrit par Brill aux États-Unis, et comme lui semblant ne pas se transmettre par l'intermédiaire des poux ; on l'aurait d'ailleurs observée également dans l'Inde, en Australie, dans l'Est africain.

Une infection exanthématique de même apparence a été observée cette année à Marseille et dans sa banlieue. C'est Olmer qui l'a signalée le premier à notre attention (*Acad. de méd.*, 19 juill. 1927) après avoir rappelé des constatations semblables qu'il avait été appelé à faire au cours de l'année 1925. Depuis lors, les observations se sont multipliées (Boinet et Pieri, Mathis, Rozet, Plazy, Marçon et Carboni, Sigalas, Turcan et Million, d'Œluitz, Roche, etc.) ; elles ont été recueillies soit à Marseille, soit sur la côte provençale. Son étude vient d'être l'objet d'une brochure intéressante où le lecteur trouvera toutes indications sur l'état de nos connaissances à son sujet (D. Olmer et Jean Olmer, *La fièvre exanthématique*, Ed. Maloine, Paris, 1928).

Au point de vue clinique, cette infection se présente de la façon suivante :

Début rapide par une sensation de fatigue générale, parfois brusque, par des frissons, des malaises, une céphalée marquée, une température qui s'élève progressivement. Cette période d'invasion dure de deux à trois jours.

A la période d'état, la fièvre, la contracture, l'insomnie sont tout d'abord les symptômes prédominants; on note en même temps de la céphalée, des myalgies ou des arthralgies ; langue saburrale, vomissements bilieux ; pas de tuphos ni d'agitation ni de délire ; on observe à cette période, en général au niveau des téguments couverts, la production d'une petite escarre brunâtre, persistante, de petites dimensions; cette lésion semble correspondre à une piqûre d'insecte.

Vers le troisième ou quatrième jour apparaît une éruption qui s'effectue en plusieurs poussées; elle débute au niveau du tronc et des membres, et se généralise en moins de quarante-huit heures sans épargner la face : taches isolées de 2 à 5 millimètres de diamètre, souvent un peu surélevées, ne s'effaçant qu'incomplètement sous la pression ; elles pâlissent en quelques jours et laissent après elles, vers le quinzième ou vingtième jour, de la desquamation. L'exanthème peut s'accompagner d'énanthème, généralement fugace (rougeur du pharynx, plus rarement injection conjonctivale).

La température (40°) commence à décliner une fois l'éruption généralisée. La rate s'hypertrophie fréquemment ; pas de symptômes méningés. Jamais de prostration ni de stupeur ; parfois du subdélire, un peu d'abattement. Pas de réaction céphalo-rachidienne.

Ces symptômes persistent de huit à douze jours. La défervescence s'effectue en lysis et s'accompagne d'une polyurie critique (3 à 4 litres). Les complications sont rares. Jamais de rechute ni de récidive, mais la convalescence est longue et traînante.

La réaction de Weil-Félix, recherchée sur 44 cas, s'est d'abord montrée négative. Puis, avec d'autres souches de *Proteus* X^{19}, elle s'est montrée positive dans 9 cas, dont trois fois fortement positive à plus d'un centième, le prélèvement ayant été effectué à la période de défervescence.

L'inoculation au cobaye, suivant la technique de Ch. Nicolle pour le typhus exanthématique, est restée toujours négative.

Quelle est la nature de cette infection?

S'agit-il d'une forme atténuée de typhus exanthématique avec lequel elle présente certaines analogies? Mais le tuphos n'existe pas, l'éruption est généralisée, l'injection conjonctivale est peu fréquente ; il existe une escarre, puis les malades ne sont pas porteurs de poux, la contagion paraît nulle et, d'autre part, c'est une maladie d'été et d'automne. Enfin, si la réaction de Weil-Félix peut être notée, l'inoculation au cobaye est négative. De plus, l'injection au cobaye ne protège pas cet animal contre le typhus exanthématique.

Elle semble donc se rapprocher davantage de la maladie de Brill (Netter, *Acad. de méd.*, 19 juill. 1927) à laquelle, au point de vue clinique, elle semble superposable; comme chez elle, les poux paraissent hors de cause ; le Weil-Félix est positif, mais la maladie décrite par Brill est inoculable au cobaye (Anderson et Goldberger). Elle se rapproche également du typhus dit tropical qui, décrit par Fletcher et Lesslar, paraît identique à la maladie de Brill.

Comme ces infections, la maladie décrite à Marseille semble être en rapport étiologique avec des piqûres de parasites provenant des animaux avec lesquels l'homme peut être en contact : chiens, animaux de basse-cour, bétail, rats, souris, etc. ; c'est en effet le plus souvent chez les sujets vivant dans le voisinage de tels animaux que l'éclosion du mal a semblé se produire.

En attendant des recherches nouvelles qui pourront nous éclairer davantage, il semble difficile de se prononcer encore sur la nature de cette fièvre exanthématique. C'est à cette conclusion que s'arrêtent pour le moment Burnet et D. Olmer (*Arch. de l'Inst. Pasteur de Tunis*, n° 4, 1928), pour lesquels « la maladie de Marseille n'est pas mûre » et mérite d'être reprise ; les auteurs établissent à la fin de leur mémoire un plan d'observation et d'expérimentation nouvelle qui pourra servir aux chercheurs désireux d'en entreprendre ultérieurement l'étude.

Amibiase.

La question de l'amibiase sous toutes ses formes et dans toutes ses localisations continue à susciter l'intérêt des observateurs.

A signaler tout d'abord les recherches importantes de Deschiens (*Soc. de biologie*, 21 mai 1927) qui a pu arriver à simplifier la constitution du milieu de Boeck-Drbohlav et la technique du même auteur sans modifier les résultats des cultures ; bien au contraire, il obtiendrait des cultures plus riches d'amibes dysentériques et dont la perpétuité serait mieux assurée. On ne peut décrire ici toutes les modifications apportées ; le lecteur que ces questions de laboratoire intéressent devra se reporter à la note originale de l'auteur.

L'*amibiase intestinale* semble avoir peu retenu l'attention des cliniciens ; c'est qu'on a beaucoup écrit sur ce sujet durant les années dernières; il ne semble cependant pas qu'il soit épuisé. Notons un travail intéressant de Craig (*Journ. of Am. med. Association*, 1er janv. 1927) qui, étudiant la dysenterie amibienne aux États-Unis, est frappé de la fréquence des formes frustes qu'y revêt cette infection ; d'après lui, 10 p. 100 de la population serait composée de porteurs d'amibes dont un assez grand nombre présenteraient des troubles digestifs ou des manifestations d'ordre général ; il attire l'attention sur de tels faits qu'il importe de ne pas méconnaître et qui sont justiciables d'un traitement approprié. Craig réclame avec juste raison que soient prises des mesures efficaces de prophylaxie, basées sur des mesures d'assainissement, mais aussi sur un dépistage précoce qui doit être considéré comme le pivot de la protection à mettre en pratique.

Ces atteintes frustes survenant d'emblée avec ce caractère, ou consécutives à des atteintes bien avérées, s'observent en réalité partout. Mühlens (*Revista medica de Hamburgo*) en a observé un certain nombre qui ne se sont traduites que par des phénomènes de constipation spastique opiniâtre ; il a suffi d'un traitement approprié à leur nature amibienne pour en avoir raison ; il préconise l'emploi du « Yatrène 105 » en lavements ou en pilules ; les lavements (200 à 250 centimètres cubes d'une solution à 1 p. 100) administrés après lavement évacuateur constitueraient la meilleure méthode.

Au demeurant, le yatrène donnerait également d'excellents résultats dans la colite ulcéreuse non amibienne ; combiné à une préparation calcique, il améliorerait notablement la diarrhée de Cochinchine, surtout quand elle se greffe sur l'amibiase intestinale.

L'*amibiase hépatique* sollicite toujours la curiosité des cliniciens et des thérapeutes, ces derniers ne ménageant généralement pas leur admiration pour l'efficacité de l'émétine, combinée ou non aux sels arsenicaux. Ainsi tend-on de plus en plus à abandonner le bistouri pour s'en tenir à l'action de ces médicaments. On sait d'ailleurs aujourd'hui mieux les manier, et il est à remarquer que les résultats s'en ressentent heureusement ; d'ailleurs les manifestations cliniques de l'hépatite amibienne sont également mieux connues, encore que de temps en temps le diagnostic ne puisse être établi qu'assez tardivement après une période où la lésion et sa nature sont passées inaperçues.

C'est ainsi que Meslay et Cochez (*Soc. de méd.*

et d'hyg. tropicales, 31 mars 1927) signalent l'observation d'un sujet atteint depuis plusieurs mois d'une fièvre persistante avec déficience très marquée de l'état général, le tout ayant fait penser à une tuberculose évolutive ; mais une hépatomégalie douloureuse fit songer à l'amibiase, malgré l'absence d'antécédents dysentériques. La présence d'amibes pathogènes dans les selles confirma le diagnostic. Un traitement émétinique bien conçu amena rapidement la guérison.

Barbier et Mestrallet (*Soc. nat. de méd. et des sciences méd. de Lyon*, 5 avril 1927) présentent un malade cirrhotique, syphilitique et dysentérique, chez lequel le diagnostic d'abcès du foie resta tardif en raison de l'insuffisance des doses d'émétine employées ; il suffit de les doubler et l'abcès entra rapidement en rétrocession. Savy et Puig (*Idem*) montrent un sujet chez lequel l'émétine fit merveille au début vis-à-vis de l'hépatite, mais sembla rester inactive sur l'abcès proprement dit qui persiste et semble devoir motiver une intervention.

Boinet et Isémein (*Soc. de méd. et d'hyg. trop.*, 13 oct. 1927) enregistrent un nouveau succès chez un Sénégalais qui fut guéri par des injections sous-cutanées d'émétine et intraveineuses de novarsénobenzol.

F. Bezançon et Et. Bernard (*Gaz. méd. des hôp.*, 23 déc. 1927) signalent les difficultés qui peuvent entourer le diagnostic quand une réaction pleuro-pulmonaire de voisinage masque la séméiologie hépatique ; c'est le cas d'un malade qui présenta une pneumonie suivie d'un épanchement pleural avec début de purulence, qui fit redouter la tuberculose en raison d'une hémoptysie, mais fut suivi de vomiques répétées, dans le pus desquelles on décela du pneumocoque ; la radiographie montra une densification lobaire limitée par l'interlobe. Le diagnostic ne put être établi qu'après une thoracotomie qui fit constater que la collection suppurée supposée siégeait dans le parenchyme hépatique ; l'abcès ainsi repéré guérit par un traitement actif à l'émétine et au novarsénobenzol.

N. Fiessinger et Castéran (*Idem*) constatèrent également dans deux cas l'importance d'un syndrome pleuro-pulmonaire qui cacha, pour ainsi dire, l'évolution d'une hépatite suppurée. Dans l'un d'eux, l'injection de lipiodol permit de se rendre compte de la topographie et du volume de la collection. Guérison par injection d'émétine sous la peau et dans l'abcès, et dans la simple ponction au trocart. Pour eux, la fièvre ne vient pas de la suppuration, mais de la vitalité de l'amibe, et le traitement chirurgical n'a pas lieu d'être envisagé ; ils estiment que l'abcès est curable, même s'il est volumineux.

Signalons ici la possibilité de la localisation de l'amibe dysentérique au niveau de la *vésicule biliaire*. Trabaud et Michel (*Soc. méd. des hôp.*, 13 mai 1927) tentent d'établir le diagnostic entre la cholécystite amibienne et l'abcès de même nature du lobe de Spiegel. Bouchut et Croizat (*Journ. de méd. de Lyon*, 20 juil. 1927) estiment également que l'amibien peut revêtir le masque d'une cholécystite aiguë suppurée, voire même d'une cholécystite chronique, ou encore d'une lithiase vésiculaire et cholédocienne. Ce sont des faits dont l'observation mérite d'être poursuivie.

Quant à l'*amibiase pulmonaire*, elle a fait encore l'objet d'observations intéressantes :

Lemierre et Kourilsky (*Soc. méd. des hôp.*, 13 janv. 1928) rapportent le cas d'un sujet de quarante-cinq ans qui, sans antécédent dysentérique net, fut atteint d'un volumineux abcès amibien du poumon droit, occupant la presque totalité de l'hémithorax ; le syndrome qu'il présentait était celui de la pleurésie interlobaire. Une ponction exploratrice donna issue à du pus amicrobien alors que l'expectoration était fétide. La guérison fut obtenue par le traitement émétinien.

Le cas relaté par Vialard et Paponnot (*Idem*, 9 mars 1928) concerne un malade qui avait suivi depuis peu de temps la thérapeutique émétinienne pour une amibiase intestinale. Ce traitement n'empêcha pas l'amibiase pulmonaire de se déclarer. Celle-ci guérit à la suite d'injections intraveineuses de chlorhydrate d'émétine, mais en apparence seulement, car une rechute se déclara. Celle-ci fut jugulée par un traitement combiné à l'émétine, au stovarsol et au tréparsol ; la guérison se maintient depuis trois ans.

Signalons encore une communication récente de Grasset et Feurquier (*Acad. de méd.*, 13 mars 1928) qui auraient décelé des amibes dysentériques (5 cas) dans l'expectoration de sujets présentant les formes cliniques les plus banales et les plus variées d'affections thoraciques aiguës ou chroniques. Une cure d'émétine aurait suffi pour en amener la guérison. Ce sont des faits à vérifier.

L'*amibiase cutanée* a fait l'objet d'un travail très intéressant de Tixier, Favre, Morenas et Petouraud (*Ann. de derm. et de syph.*, oct. 1927) qui décrivent la production d'une ulcération cutanée péri-anale, ayant évolué pendant six ans chez un malade atteint d'amibiase intestinale chronique. Alors que cette lésion avait résisté aux traitements usuels et avait même dû motiver deux opérations chirurgicales, elle céda facilement en quelques jours à l'action de l'émétine ; le pus de l'ulcération était riche en amibes dysentériques.

L'examen anatomo-pathologique montra l'existence d'ulcérations microscopiques taillées comme à l'emporte-pièce, où les amibes abondantes donnaient des colonies profondes dans le derme, situées à distance des ulcérations superficielles.

Observation rare et curieuse, car jusqu'alors on ne connaissait, en matière d'ulcérations amibiennes certaines, que celles qui surviennent au niveau de la paroi abdominale, après ouverture des abcès hépatiques. Les auteurs estiment que la recherche des amibes dans des lésions cutanées de nature imprécise, contemporaines de l'amibiase, montrera plus fré-

quemment qu'on ne le suppose l'existence de l'amibiase cutanée.

Enfin, Meretti (*Rinascenza medica*, 1er sept. 1927) accuse l'amibe dysentérique de provoquer en certains cas l'*anémie pernicieuse*. Il cite à cet égard l'histoire d'une malade, anémique depuis quinze mois avec fièvre légère, affaiblissement, anorexie, vomissements, diarrhée intermittente ; après constatation difficile d'amibes dans les selles, l'émétine et le stovarsol firent rétrocéder rapidement tous ces symptômes.

Maladie de Nanta.

On donne le nom de « maladie de Nanta » à cette affection de la rate, décrite à Alger par Nanta (*Algérie méd.*, févr. 1927) et constituée par une splénomégalie primitive d'origine mycosique causée par *Aspergillus nidulans*.

P.-E. Weil, Grégoire, Chevallier et Flandrin (*Presse médicale*, 16 juil. 1927) ont étudié cette affection ; se basant sur vingt et une observations, ils estiment que cette affection constitue une véritable entité clinique qui nécessite le remaniement complet des splénomégalies primitives en général, et de la maladie de Banti en particulier. Le traitement consiste essentiellement dans la splénectomie, qu'il y a lieu d'effectuer le plus précocement possible, avant l'éclosion des complications.

A Lyon, Garin (*Soc. méd. des hôp. de Lyon*, 29 nov. 1927) en a décrit récemment un nouveau cas. Oberling (*Presse méd.*, 4 janv. 1928) a fait sur ce sujet tout nouveau une revue intéressante.

Spirochétoses.

Fuso-spirochétose. — L'étude de la fuso-spirochétose a été poursuivie par plusieurs auteurs ; à retenir les recherches intéressantes de Schlossmann (*Presse méd.*, 12 févr. 1927) et de Gaté et M. Biela (*Idem*, 23 avril 1927) sur la spirochétose broncho-pulmonaire, le travail de De Lavergne (*Réunion biologique de Nancy*, 14 juin 1927) sur un cas de pleurésie à fuso-spirilles.

Signalons également les constatations curieuses de Sanarelli (*Soc. de biol.*, 30 avril 1927, et *Ann. de l'Institut Pasteur*, juil. 1927) d'après lequel, dans les cultures mixtes, les spirochètes se présentent, au bout de quelques jours, comme des bacilles fusiformes typiques. Suivant l'auteur, les bacilles fusiformes ne seraient que des spirochètes qui ont perdu la propriété d'effectuer autour de leur axe une rotation hélicoïdale ; ces germes d'aspect si différent se confondraient donc en une seule espèce microbienne qu'il propose de désigner sous le terme générique d'*Heliconema Vincenti*.

Spirochétose ictéro-hémorragique. — Baermann et Suelzer (*Klin. Woch.*, 21 mai 1927) ont entrepris à Sumatra une série de recherches du plus haut intérêt pour résoudre la question de la nature exacte des spirochètes isolés en diverses infections, de même aussi des spirochètes isolés des eaux stagnantes et courantes dans les endroits où des atteintes ictériques avaient été observées.

L'analyse des eaux a montré dans tous les cas l'existence de spirochètes qu'ils ont pu arriver à obtenir en culture pure en sérum de lapin. A l'aide de ces cultures, ils ont reproduit chez l'animal une maladie analogue à la maladie de Weil, avec constatation des spirochètes dans le sang et les urines, agglutinables par le sérum des malades. Les auteurs concluent nettement à l'identité du spirochète des eaux et du *Sp. ictero-hemorragiæ* d'Inada et Ido. Ils estiment que la contamination se fait non seulement par ingestion de l'eau infectée, mais aussi par le simple contact de l'eau à l'occasion d'un bain. Ils sont convaincus qu'il en est de même avec les spirochètes européens.

Fièvre jaune.

L'année 1926 avait déjà vu se produire un réveil de la fièvre jaune au Sénégal ; lors de la saison sèche de février à avril 1927, aucun cas ne s'était plus manifesté ; mais dans la deuxième quinzaine de mai, un petit foyer se déclarait qui devait durant les mois suivants prendre progressivement de l'extension et donner lieu à une épidémie assez sévère. D'après les rapports de Lasnet (*Acad. de méd.*, 26 avril 1927) et d'Audibert (*Bull. de l'Office international d'hyg. publique*, déc. 1927), on compta en six mois 151 cas avec 104 décès ; à Dakar seulement : 61 cas avec 41 décès.

Il s'agit là en réalité d'un épisode greffé sur l'endémie qui règne en Afrique Occidentale ; d'après Marchoux, tant que le virus amaryl ne touche que les indigènes, la maladie passe inaperçue ; elle semble ne se réveiller que quand elle frappe les Européens ; c'est ce qui s'est produit en 1927 ; le réservoir indigène de virus s'entretient par les jeunes enfants qui présentent une forme très atténuée.

Cette épidémie a motivé la mise en pratique de mesures prophylactiques rigoureuses qui ne diffèrent pas des mesures classiques qu'on a coutume d'opposer à l'extension de tels épisodes. A cet égard, Remlinger (*Acad. de méd.*, 22 nov. 1927) jette le cri d'alarme en ce qui concerne le Maroc, qui se trouve particulièrement exposé à la fièvre jaune à provenir de la côte d'Afrique ; il faut craindre en effet la propagation par la voie maritime. Il demande que des mesures préventives soient prises, en engageant dès la saison froide une lutte active contre le *Stegomyia* (larves et insecte ailé), en faisant stationner à Dakar les paquebots dans l'avant-port où ne vont pas les moustiques, et en pratiquant au départ un examen minutieux des passagers.

Les travaux que l'étude de la fièvre jaune a suscités ont gravité autour de la question très dis-

cutée actuellement de l'identité de *Leptospira icteroïdes* auquel Noguchi a attribué le pouvoir pathogène spécifique et de *Sp. ictero-hemorragiæ*, agent pathogène de la spirochétose ictéro-hémorragique.

Déjà Manson Bahr, contrairement aux résultats obtenus par Noguchi, avait montré en 1922 que le sérum des convalescents de spirochétose ictéro-hémorragique protégeait contre *L. icteroïdes*. Schäffner et A. Mochtar (*Arch. f. Schiffs u. Tropen Hygiene*, XXXI, 1927) ont repris ces expériences; ils déclarent qu'au point de vue morphologique, il n'existe entre ces deux germes aucune différence, que le phénomène de Pfeiffer ne donne aucun résultat net, que la réaction d'immunité croisée ne permet pas de les séparer. Puntani (*Soc. de biol.*, 30 avril 1927) conclut à l'impossibilité de les différencier par les moyens dont on dispose actuellement. A. Pettit (*Acad. de méd.*, 3 mai 1927) donne des conclusions identiques. Il en est de même de S. Hosoya et Stefanopoulou (*Soc. de biol.*, 26 nov. 1927), puis de Sellards (*Soc. de path. exot. de l'Ouest africain*, 11 déc. 1927), de W. de Vogel (*Bull. de l'Office international d'hyg. publique*, déc. 1927).

LES ACCIDENTS NERVEUX CONSÉCUTIFS A LA VACCINATION ANTIVARIOLIQUE

PAR

EUZIÈRE et **PAGÈS**

Doyen de la Faculté de médecine de Montpellier.

Les accidents nerveux consécutifs à la vaccination jennérienne sont connus depuis longtemps, mais leur rareté même tendait à les faire expliquer par de simples coïncidences et leur ôtait toute valeur dans une propagande antivaccinale.

Dans ces dernières années, les cas se sont multipliés dans des proportions inquiétantes et les données du problème se sont par là même renversées.

Il semble bien que les premiers faits publiés aient été ceux qu'observèrent dans le courant de l'année 1924 Lucksch de Prague et Bouwdyle Bastiaanse de la Haye. Mais déjà en 1912, en Angleterre, Turnbull et Mac Intosh avaient eu l'attention attirée sur des cas analogues qu'ils ne publièrent pas de peur de fournir des armes aux adversaires de la vaccination. Depuis lors, Jitta en Hollande, Carrière en Suisse, sir Buchanam en Angleterre, Comby et Netter en France ont fait des constatations analogues et aujourd'hui le nombre des cas publiés atteint ou dépasse deux cents.

Les faits peuvent se résumer très succinctement. Dans divers pays ont été signalés, peu de jours après l'éclosion des pustules vaccinales, des accidents méningo-encéphalitiques aigus, brusques, graves dont l'explication donne lieu à des interprétations différentes qui peuvent se ramener à trois principales :

a. Les accidents sont d'origine vaccinale ;

b. Ils sont dus à une atteinte d'encéphalite léthargique, soit qu'il y ait coïncidence simple des deux infections, soit que la vaccination révèle une maladie de Cruchet déjà existante, soit qu'elle crée un terrain favorable à son éclosion ;

c. Ils sont dus à un virus spécifique inconnu, introduit avec la vaccination mais différent du virus vaccinal lui-même.

La solution du problème ainsi posé a une importance pratique qui ne peut échapper à personne. Établir que la vaccination est directement responsable, que les encéphalites observées sont bien réellement des encéphalites vaccinales, c'est discréditer la vaccination jennérienne dans l'esprit des médecins et bientôt dans l'esprit public, c'est montrer que son innocuité n'est qu'un préjugé officiel et donner à la propagande antivaccinale une arme de premier ordre. Comme on le voit, la question a un intérêt hygiénique et social de premier plan.

Elle a fait l'objet d'études multiples. En France, les revues générales publiées par Comby et par Voizard et Baize mettent au point son état actuel. Nous renvoyons à ces deux articles. Nous nous contenterons ici de parler de quelques publications postérieures à ces deux revues et surtout d'exposer les raisons étiologiques et cliniques qui nous déterminent à accepter comme la plus vraisemblable des explications proposées celle qui rattache les manifestations de l'encéphalite vaccinale à la maladie de Cruchet.

Une des premières caractéristiques des accidents relatés, c'est qu'ils apparaissent par groupe et qu'on peut jusqu'à un certain point parler à leur occasion d'épidémie. Ce point de vue a été mis particulièrement en lumière par Ricardo Jorge. La distribution géographique reste assez irrégulière ; à en croire les cas publiés, il semblerait que l'Angleterre et la Hollande ont été les pays les plus touchés, alors que l'Allemagne et l'Espagne seraient presque indemnes. Dans tous les pays où les accidents ont été signalés, la névraxite épidémique était en activité. Il semble aussi assez nettement établi qu'ils sont plus fréquents au printemps, et cette particularité saisonnière reste en faveur d'un rapprochement avec la maladie de Cruchet. Il est naturel d'en cons-

tater davantage au moment où les opérations vaccinales sont le plus actives. Mais il est très important de remarquer que le nombre des accidents encéphalitiques n'est pas toujours proportionnel à celui des vaccinations ; il est des villes, des pays même, où la vaccination intensive ne s'est compliquée d'aucune encéphalite vaccinale, alors que dans des agglomérations moins importantes ou dont l'activité vaccinatrice est réduite on en voit citer plusieurs. Toutes ces considérations cadrent plutôt avec l'hypothèse qui rattache les encéphalites post-vaccinales à la névraxite épidémique.

Les auteurs qui ont essayé de donner un aperçu d'ensemble de l'aspect clinique des encéphalites vaccinales ont tous fait ressortir combien ces accidents apparaissent plus fréquemment chez les enfants que chez les adultes. Il y a là un fait de statistique indéniable, mais dont il ne faudrait pas conclure que les enfants font des encéphalites post-vaccinales plus facilement que les adultes, car il est certain que ce genre d'accidents n'est pas l'apanage exclusif du jeune âge, et tout le monde reconnaîtra que les vaccinations et revaccinations sont pratiquées avec une bien plus grande fréquence dans les vingt premières années de la vie.

La question de la durée de l'incubation, c'est-à-dire du laps de temps qui s'écoule entre la vaccination et les premiers symptômes encéphalitiques a une très grosse importance. On conçoit en effet que, dans la discussion du problème de la nature de ce genre d'accidents, la fixité de cette durée ait une grande valeur et puisse servir d'argument pour ou contre telle hypothèse. En fait, cette durée, facile à déterminer pour les cas aigus à début brusque, est bien plus délicate à établir pour les autres. Il est toutefois très impressionnant de constater que, dans un très grand nombre de cas, cette durée peut être fixée à dix ou douze jours, ce qui est précisément le temps d'incubation de la vaccine généralisée. Mais cette règle souffre beaucoup d'exceptions et ce manque de fixité enlève beaucoup de sa valeur à ce genre d'argument. On a noté par exemple des durées atteignant et dépassant même un mois.

Il est aussi intéressant de noter qu'il n'est pas nécessaire, pour que les accidents encéphalitiques se manifestent, que la réaction locale post-vaccinale ait été très marquée, et ceci conduit tout naturellement à se demander si la trop grande activité du vaccin n'est pas le facteur responsable de la genèse des encéphalites vaccinales. Dès qu'on entreprend de réfléchir sur le sujet qui nous occupe, cet aspect de la question apparaît comme un des plus importants. Il est en effet étonnant qu'une pratique aussi ancienne que la vaccine n'ait révélé sa nocivité que dans ces temps derniers. D'autant plus qu'en la circonstance les accidents incriminés ne sont pas des accidents à longue échéance ou à apparence clinique silencieuse, mais au contraire, à en juger du moins par les premiers cas publiés, très précoces et très bruyants. Malheureusement cette argumentation ne peut enlever à elle seule la conviction. Il est en effet certain que les virus vaccinaux employés depuis quelque temps sont d'une activité beaucoup plus grande, activité qui a été reconnue par tous et qui se manifeste par l'intensité bien plus importante qu'autrefois des réactions locales ou générales post-vaccinales. Il y a évidemment un parallélisme étroit entre l'apparition des encéphalites vaccinales et la généralisation de l'emploi des vaccins plus actifs. Quand on est amené à enquêter sur la qualité d'un vaccin employé dans un cas suivi de manifestations encéphalitiques, une autre question vient naturellement à l'esprit, c'est de savoir si l'emploi des neuro-vaccins ne serait pas à incriminer. Cette hypothèse doit être écartée, car bien des cas d'encéphalite vaccinale ont apparu dans des régions où seuls les vaccins ordinaires sont employés; par contre, dans d'autres où les neuro-vaccins sont en usage courant, les cas d'encéphalite n'ont pas paru. Comme il était naturel, ce côté de la question a donné lieu à une enquête expérimentale menée par divers auteurs (Levaditi et Nicolau, Blanc et Caminopetros). Les résultats obtenus sont contradictoires; il nous paraît inutile de revenir sur leur détail rapporté dans la revue générale de Voizard et Baize. En la circonstance encore l'enquête épidémiologique donne des résultats plus nets que l'expérimentation, et ces résultats ne sont pas défavorables à l'hypothèse que nous défendons.

Mais, à notre avis, c'est le côté clinique qui parle le plus éloquemment dans le sens de l'hypothèse que nous soutenons. Le fait est d'autant plus important à mettre en lumière que ce n'est pas cette impression qu'ont éprouvée les premiers auteurs. Les premières relations d'encéphalites post-vaccinales tendaient à en présenter la symptomatologie comme ayant une certaine fixité et se prêtant à une description d'ensemble facile. C'est ainsi, que dans leur revue générale, Voizard et Baize parlent d'un tableau clinique *remarquablement constant* qu'ils caractérisent par une *somnolence profonde* avec céphalées, vomissements, des *convulsions,* contractures et paralysie, et un syndrome infectieux aigu. De même l'évolution grave très fréquente aboutissant à la mort

dans la moitié des cas environ paraissait une caractéristique de la maladie. Cette allure clinique fixe, qui a été surtout observée dans les cas anglais et hollandais, a été invoquée pour repousser l'identification des encéphalites post-vaccinales et de la maladie de Cruchet. Quand on lit les rapports de Ricardo Jorge, on est impressionné par l'importance que cet argument a eu aux yeux de divers auteurs. Il parle des encéphalites post-vaccinales comme « d'une affection que l'on peut dire stéréotypée, reproduction d'un patron unique dont il n'y a pas moyen de violenter l'homotypie pour l'enchâsser parmi les étalons pathologiques de la léthargie, absolument incapable jusqu'à ce jour, dans sa protéicité, de produire une série de 108 cas, avec une stabilité et une simplicité constante de caractères ». Aujourd'hui, il ne serait plus possible de parler ainsi : les cas atypiques, les cas frustes, qui étaient d'abord inconnus, se sont multipliés et il serait, croyons-nous, impossible de donner maintenant une description d'ensemble de l'encéphalite vaccinale. Il y a là, sans doute, l'effet de l'évolution des types morbides dont la maladie de Cruchet nous a donné un exemple si caractérisé, il y a aussi la facilité avec laquelle passent inaperçus, quand l'attention n'est pas attirée sur eux, les cas frustes ou anormaux.

Il nous paraît tout naturel, pour illustrer le polymorphisme réel des manifestations encéphalitiques post-vaccinales, de rapporter ici six observations personnelles.

OBSERVATION I. — B... Roger, dix-sept ans, vacciné le 16 février 1927. Le 26 février, changement profond de caractère : il devient sombre, renfermé, délaisse ses études. Les jours suivants, apparition de manifestations anxieuses et d'idées délirantes d'auto-accusation, de négativisme, d'insomnie, de céphalée violente. Bientôt après menace de suicide.

C'est dans ces conditions que nous sommes appelés à examiner le jeune homme, le 5 mars 1927. L'examen physique, très superficiel en raison du négativisme obstiné, ne montre aucun signe neurologique d'importance.

Le père du malade, questionné sur le passé du malade, nous apprend qu'une somnolence anormale a été constatée antérieurement à la vaccination : on l'avait rapportée à un surmenage intellectuel motivé par la préparation d'un concours important. Comme nous interrogions ensuite le père sur l'existence de troubles oculaires, le malade lui-même sort de son mutisme obstiné pour déclarer qu'à l'instant même il voyait sur la cheminée deux statuettes, alors qu'il n'y en avait qu'une.

Ponction lombaire le 7 mars : pas d'anomalie franche du liquide, 0,20 d'albumine, 0,50 de glucose, deux éléments au Nageotte, Bordet-Wassermann négatif.

Des examens ultérieurs ont montré une constante apyrexie, une paralysie de la convergence oculaire avec latéralisation incomplète du regard, une variabilité considérable des réflexes cutanés abdominaux.

Traitement : uroformine *per os* $1^{gr},50$ par jour ; arsylène glucosé intraveineux (trois injections de 5 centimètres cubes par semaine). Amélioration rapide ; à partir de la huitième injection, l'état mental est redevenu normal. La guérison se maintient depuis lors.

OBS. II. — Mme X..., quarante ans, consulte le 31 mars 1927 pour des troubles paresthésiques des membres supérieurs remontant à deux mois environ. Elle éprouve « la sensation de grains de sable sous la peau dans le bras gauche ». C'est surtout depuis quinze jours que ces malaises se sont accusés au point de déterminer chez la malade une véritable obsession. Une diminution des sensations tactiles, récemment constatée, une striction de la base du thorax comparable, dit la malade, à celle que réaliserait un corset trop serré, des crampes dans la moitié gauche du corps parfois accompagnées de sensations de décharges électriques, ont fait naître chez cette femme une angoise à peu près permanente.

Antécédents de peu d'intérêt : considérée de tout temps comme névropathe ; depuis deux ans se sont produits sans raison apparente des poussées d'herpès labial.

A l'examen nous relevons :

Force musculaire intacte. Léger tremblement des extrémités. Retard de la sensation de piqûre au bras gauche, stylo-radial gauche très diminué, rotulien gauche vif, rotulien droit polycinétique, trépidation épileptoïde de la rotule droite, cutané plantaire en flexion, cutanés abdominaux absents. Réflexes de posture exagéré au jambier antérieur droit, aboli à gauche.

Au point de vue oculaire, on note une paralysie nette de la convergence et de l'hippus. Pas d'autres signes oculo-pupillaires.

Le pilo-moteur est très vif : dermographisme urticarien très intense (antérieur d'après la malade à l'affection actuelle).

Nous demandons à la malade si elle n'a pas été vaccinée avec succès contre la variole peu avant l'apparition des accidents. Réponse : La vaccination a été effectivement pratiquée avec succès le mercredi des Cendres, soit le 23 février. Les malaises actuels se sont donc manifestés de dix à quinze jours après cette vaccination.

La malade, examinée une seconde fois, a présenté une nouvelle éruption d'herpès : le stylo-radial gauche est moins faible, quoique moins net que le stylo-radial droit ; le clonus rotulien droit a disparu. Les autres signes persistent et paraissent même intéresser à présent le membre supérieur droit. Nous avons noté des myoclonies dans le pectoral et le deltoïde droits. Il y a eu aussi en dehors de notre observation des phénomènes particuliers d'ordre vaso-moteur dans les extrémités supérieures, consistant en une rougeur avec chaleur et sudation ; ces troubles sont apparus à deux reprises d'une manière paroxystique sans douleur violente.

Traitement par séries alternées de 10 injections intraveineuses d'arsylène glucosé à 5 centimètres cubes et de 10 injections de salicylate glucosé à 1 p. 10. Amélioration légère à la quatrième série.

OBS. III. — Mme J... Louise, trente-cinq ans, vient consulter le 3 août 1927 pour une asthénie profonde, douleur dans la région sous-mammaire gauche, fourmillement dans les doigts, vertiges, dérobement des jambes. Elle se plaint en outre de somnolence tout à fait anormale. Quelquefois elle éprouve en baissant la tête une sensation de courant électrique, qui parcourt le rachis. Elle se plaint également d'avoir parfois une sensation de stric-

tion sous le rebord costal. Souvent il lui monte à la gorge comme une boule qui l'étouffe. Cet état dure depuis plusieurs mois ; elle ne peut préciser rigoureusement la date parce que les phénomènes étaient d'abord peu accusés ; actuellement elle est très déprimée et la situation pénible où elle se trouve lui donne des idées sombres et la met dans un état d'anxiété à peu près permanente.

Dans les antécédents nous relevons : une fièvre typhoïde de moyenne gravité il y a trois ans ; pas de fausses couches; trois enfants, dont l'un, âgé de cinq ans, présente des troubles du caractère depuis une méningite traitée dans le service du professeur Leenhardt et qui a été considérée comme encéphalite à type méningé.

A l'examen : aspect déprimé, oméga mélancolique. L'interrogatoire est fréquemment coupé de crises de larmes. On remarque sur le bras gauche deux larges cicatrices vaccinales dont les croûtes se sont détachées, dit la malade, la veille seulement ; les pustules avaient entraîné une violente réaction locale de type pseudo-phlegmoneux avec volumineuse adénopathie axillaire ; l'évolution de cette vaccine dure depuis cinq mois.

Force et sensibilité normales. Réflexes : rotuliens vifs, surtout le gauche qui est franchement polycinétique. La recherche des cutanés abdominaux entraîne une abduction du bras gauche. Pas de tremblement ni de clonies.

La fente palpébrale droite paraît plus étroite que l'opposée ; l'hémiface droite tout entière paraît légèrement atrophiée. Pas de nystagmus, convergence très insuffisante, réflexes lumineux paresseux.

Rien à l'examen viscéral. Réaction de Bordet-Wassermann négative dans le sang. Amélioration nette et rapide par gardénal à doses réfractées et arsylène glucosé intraveineux.

Obs. IV. — C... Paulette, six ans, est conduite à la consultation des maladies nerveuses pour une chorée dont l'origine est rapportée par la maman à une vaccination jennérienne. Le 4 mars 1927, l'enfant a été vaccinée et un certificat médical nous est soumis qui atteste que l'opération a été positive (deux pustules normales ; aucune réaction locale ou générale).

Quinze jours après, l'enfant présente subitement de la fièvre élevée (40°) avec insomnie et délire ; bientôt après apparaît une éruption pour laquelle le médecin de la famille a porté le diagnostic de rubéole. Quinze jours plus tard, tout est rentré dans l'ordre, mais l'entourage est très frappé par le changement de caractère de la fille : elle est devenue irritable, capricieuse, indocile et instable. Puis apparaissent des troubles nerveux, consistant tout d'abord en grimaces, puis des mouvements anormaux généralisés, du type choréique, qui sont très importants au moment de l'examen, mais qui, fait qui plaide contre la chorée de Sydenham, ne s'accompagnent pas d'incoordination motrice.

A aucun moment il n'y a eu de douleurs articulaires. L'auscultation ne révèle aucun trouble cardiaque ; l'exploration du système nerveux ne décèle rien en dehors de la chorée.

Liqueur de Boudin sans résultat. Guérison après deux séries de 10 injections intramusculaires d'arsylène glucosé.

Obs. V (communiquée par notre confrère le Dr Lauze, d'Olargues). — L'enfant N..., huit ans, est vacciné à la cuisse droite en février dernier. Grosse réaction locale à caractère pseudo-phlegmoneux avec retentissement ganglionnaire important dans l'aine correspondante. Huit jours après la scarification, les phénomènes locaux étant en régression, apparition de douleurs lombaires et rénales, accompagnées de fièvre élevée, d'importance fonctionnelle du membre, de douleurs à la palpation des muscles, d'abolition du réflexe rotulien.

Quatre jours plus tard, le membre inférieur opposé se prend à son tour dans les mêmes conditions. Pas de troubles sphinctériens ni de phénomènes oculaires.

Hyperesthésie cutanée.

L'évolution n'a pu être suivie longtemps, la famille ayant quitté la région.

Une atrophie assez nette des masses quadricipitales et une hypotonie fessière ont toutefois été notées.

Obs. VI. — Mlle A..., vingt-cinq ans, a été vaccinée au début de décembre 1925 ; cette vaccination a été suivie de succès. Dans le milieu de janvier, elle a commencé à souffrir d'algies à sièges très variés, les unes au niveau du dos avec maximum au niveau des dernières cervicales et des premières dorsales. Ces algies interdisent tout travail en position penchée et empêchent la malade de continuer son métier de dactylographe. Elle accuse également à certains moments des algies dans la région lombaire sans qu'il puisse jamais être fait aucune constatation de lésion vertébrale, rénale ou neurologique. Enfin la malade se plaint également de douleurs abdominales. Elle a été examinée à plusieurs reprises par des médecins ayant des spécialisations diverses, on n'a jamais rien constaté dans la zone génitale. L'examen neurologique a été également négatif. Des radiographies ont été faites à plusieurs reprises qui ont fait découvrir l'existence de minimes côtes cervicales qui ne peuvent expliquer les phénomènes douloureux. Vue au mois de juin 1927, la malade se présente comme une personne ayant quelque tendance à l'obésité ; elle est bien réglée. L'examen objectif ne permet de constater qu'une abolition à peu près complète du réflexe achilléen et des myoclonies dans les territoires douloureux.

Si nous résumons ces observations, nous voyons que les trois premières rappellent simplement la « névraxite anxieuse diffuse » décrite par Targowla et Mlle Serin ; les autres représentent respectivement un type choréique, une radiculo-névrite, une variété algo-myoclonique. Toutes formes qui nous paraissent avoir été considérées comme des formes cliniques de la maladie de Cruchet.

Il nous paraît intéressant de souligner que les formes prises par les encéphalites post-vaccinales que nous rapportons sont justement celles que la névraxite épidémique revêtait le plus volontiers au même moment dans la région montpelliéraine, et ce fait est à nos yeux un argument de premier ordre en faveur de l'assimilation de ces accidents à des troubles névraxitiques.

Cette opinion se précise peut-être encore du fait de certaines constatations de détail. Dans notre observation III, nous soulignerons le fait que la malade a un enfant atteint d'invalidité morale post-encéphalitique et que la possibilité d'une contamination de la mère par l'enfant peut être au moins envisagée. Les poussées

d'herpès, notées dans l'observation II, de même que les deux éléments cliniques de la triade de Clovis Vincent et la variabilité des réflexes nous paraissent également plaider en faveur de la nature encéphalitique des accidents.

Contre l'hypothèse d'un troisième virus neurotrope inoculé avec le virus vaccinal nous paraissent plaider les considérations suivantes : dans l'observation I la somnolence, dans l'observation II une pousée d'herpès et les paresthésies, dans l'observation III les paresthésies existaient antérieurement à la vaccination.

Enfin, contre la nature vaccinale des troubles s'inscrivent deux observations que nous avons recueillies concernant l'une une méningite séreuse, l'autre une chorée avec paralysie flasque des membres inférieurs apparues respectivement quinze et quatre jours après une vaccination négative. Dans le second cas, la vaccination était nettement rendue responsable par les parents de la petite malade. Il est bien certain que si l'inoculation eût été positive, ces deux observations auraient pu être étiquetées accidents vaccinaux.

Nous terminons cet exposé en exprimant notre conviction que les prétendus accidents nerveux post-vaccinaux sont parfois le fait de pure coïncidence, le plus souvent le résultat d'une action allergiante de la vaccination : action analogue à celle que dans d'autres cas nous avons vue jouée par d'autres affections, notamment par la grippe et la rougeole.

LA FIÈVRE JAUNE
A LA COTE OCCIDENTALE D'AFRIQUE

PAR

le Dr RIGOLLET

Médecin général inspecteur des troupes coloniales.

La fièvre jaune, que l'on dit être en voie de disparition de la surface du globe — et qui est, il faut le reconnaître, en régression très nette dans beaucoup des pays autrefois ravagés par elle — est encore toutefois sujette à de fâcheuses reviviscences. En ces trois dernières années, elle s'est révélée, soit en Amérique du Sud, soit à la côte occidentale d'Afrique, par des manifestations qui ne sont pas sans quelque sévérité et qui méritent de retenir un moment l'attention.

Symptômes, diagnostic, pronostic, traitement. — Nous serons brefs sur la description clinique de la fièvre jaune, maladie que l'on n'observe en Europe que très exceptionnellement.

Après une incubation silencieuse, qui, dans les expérimentations, s'est montrée comprise entre deux jours et cinq jours et demi, la fièvre s'élève brusquement jusqu'à 40° et plus, s'accompagnant de phénomènes congestifs de tous les organes. Le malade agité, excité, parfois délirant, souffre de céphalalgie, de rachialgie, d'épigastralgie ; la face est vultueuse, la peau rouge, sans éruption proprement dite, les urines sont troubles et albumineuses ; il y a des vomissements alimentaires puis bilieux.

Cette période dure deux ou trois jours pendant lesquels les symptômes vont en s'atténuant et la température baisse ; mais cette détente est courte, quelques heures seulement parfois, et la fièvre ne tarde pas à remonter, alors qu'apparaissent les trois symptômes qui ont donné son nom à la maladie dans les différentes langues : l'*état typhique* (typhus amaril), les *hémorragies*, notamment l'*hématémèse* (vomito negro) et l'*ictère* (fièvre jaune, yellow fever, etc.). Ce dernier symptôme, souvent discret au début, toujours tardif, ne se laisse parfois constater qu'après la mort.

En état épidémique, le diagnostic de la fièvre jaune s'impose en général. Mais il n'est pas sans quelques difficultés lorsqu'il s'agit des premiers cas et que le tableau clinique n'est ni accentué ni complet. C'est malheureusement au début de la maladie, c'est-à-dire à la phase où elle est contagieuse, que les symptômes sont le moins caractéristiques ; à ce moment, le typhus amaril peut être confondu avec le paludisme de première invasion, certaines fièvres éruptives, la dengue, le typhus récurrent, la spirochétose ictéro-hémorragique, etc. Une analyse serrée de la séméiologie fera cependant reconnaître l'affection à laquelle *il faut toujours songer dans les pays à endémicité amarile.*

La gravité de la fièvre jaune paraît très variable selon les milieux où elle sévit et selon la forme sporadique ou épidémique de ses manifestations. Dans ce dernier cas, la léthalité peut s'élever à 90 p. 100 chez les races les plus sensibles, blanche et jaune.

Le traitement est purement symptomatique et les médications actives, quelles qu'elles soient, semblent plus nuisibles qu'utiles. En particulier les arsénobenzols, sur lesquels on avait fondé quelques espoirs en raison de leur action antispirillaire, n'ont montré aucune efficacité. Les sels de bismuth ont été trop rarement employés pour qu'on ait une idée nette de leur pouvoir.

Le sérum de jauneux convalescent possède des propriétés préventives de courte durée, mais pas d'action curative appréciable.

Étiologie. — On sait, par les travaux de Reed, Carroll, Agramonte à Cuba en 1899, par ceux de Marchoux, Salimbeni, Simond à Rio en 1903, que la fièvre jaune est une affection dont le germe inconnu (probablement du groupe des *Spirochæta*) peut se transmettre expérimentalement d'homme à homme par inoculation de sang prélevé sur un malade dans les trois premiers jours de son affection. Le chauffage du sang à 55° C. pendant cinq minutes détruit le pouvoir infectieux. Le virus est filtrant : le sérum passé à travers les bougies les plus fines est infectant.

Dans la nature, la transmission s'effectue par la piqûre d'un moustique : le *Stegomyia fasciata* ou *calopus* (*Aedes Egypti*). L'insecte puise le virus infectieux avec le sang d'un jauneux n'ayant pas dépassé le quatrième jour de la maladie, devient, douze jours plus tard, capable d'infecter un homme sain, lequel, après deux à six jours d'incubation, permet l'infestation d'un nouveau moustique (1) ; et le cycle se poursuit, réalisant ce que l'on a dénommé la *chaîne amarile*, dont la continuité dépend obligatoirement de la succession des maillons humain et stégomyien régulièrement alternants.

Les traits de la biologie du stegomyia intéressants pour la propagation de la fièvre jaune sont les suivants : La femelle est seule apte à piquer ; elle peut bien vivre, comme le mâle, avec des substances sucrées, mais elle a besoin d'un repas de sang pour pondre, autrement, même après fécondation, elle en mûrit pas ses œufs ; l'instinct porte donc la femelle nouvellement éclose — et aussitôt fécondée — à rechercher avidement du sang ; elle pique alors, et peut par conséquent s'infecter, à toute heure du jour ou de la nuit ; plus âgée, et notamment à l'époque où elle peut être devenue infectante, elle ne pique plus qu'aux heures crépusculaires ou nocturnes ; ces mœurs expliquent le fait d'observation ancienne que la fièvre jaune se contracte seulement pendant la nuit ; l'insecte infecté reste infectant jusqu'à la fin de sa vie ; le virus n'est pas héréditaire ; au-dessous de 18° C., le stegomyia ne pique pas ; au-dessous de 10° C., l'adulte meurt en quelques jours ; il est également très sensible aux températures élevées dépassant 35° C. *et sèches* ; il peut se mettre en état d'hibernation dans les coins obscurs des cases ou des écuries, et passer ainsi la saison fraîche des contrées tropicales.

A ces données relatives à la transmission de la fièvre jaune, il eût été précieux d'ajouter la connaissance de l'agent infectieux ; les travaux inspirés par sa recherche sont jusqu'à présent demeurés infructueux.

Après Sanarelli, dont le bacille a été reconnu sans intérêt, Noguchi a décrit en 1919, comme germe spécifique, un spirochète qu'il a dénommé *Leptospira icteroides*. Ce spirochète, très voisin morphologiquement du *Spirochæta ictero-hemorrhagiæ* de Inada et Ido, agent de la spirochétose ictéro-hémorragique ou maladie de Weil, s'en distinguait cependant par des réactions immunologiques assez accusées pour que Noguchi ait affirmé avoir affaire à deux espèces distinctes. La culture du *Leptospira icteroides* sur des milieux spéciaux et son inoculation au cobaye ont permis à Noguchi de préparer un vaccin préventif et un sérum curatif dont les premiers essais laissaient espérer des résultats encourageants.

Les travaux ultérieurs de nombreux expérimentateurs n'ont malheureusement confirmé ni le rôle du *Leptospira icteroides* ni l'efficacité du sérum et du vaccin de Noguchi.

D'une part, *Leptostira icteroides* n'est pas trouvé en général chez les jauneux (Noguchi lui-même ne l'avait rencontré que 8 fois sur 74 inoculations). D'autre part, les réactions immunologiques annoncées par Noguchi n'ont pas été reproduites et les constatations faites tendent au contraire à prouver qu'il y a identité entre *Leptospira icteroides* et *Leptospira ictero-hemorrhagiæ*. Et enfin, des expérimentations directes de transmission différencient nettement *Leptospira icteroides* du germe infectieux de la fièvre jaune.

Ces expérimentations ont établi les points principaux suivants :

Le sérum de jauneux convalescent ne protège pas le cobaye contre *Leptospira icteroides* ; au contraire, le sérum de convalescent de spirochétose ictéro-hémorragique protège le cobaye contre les deux souches *Leptospira icteroides* et *Leptospira ictero-hemorrhagiæ*.

Les stegomyia infectés soit avec *Leptospira icteroides*, soit avec *Leptospira ictero-hemorrhagiæ*, ne transmettent aucune maladie ni au cobaye, ni à l'homme. Les animaux étaient cependant sensibles et ils furent tués par l'inoculation ultérieure de l'une ou l'autre des deux souches. Et les Stegomyia étaient eux aussi en puissance des Leptospira, car l'examen microscopique direct permit de voir dans l'estomac les germes ingérés.

Ces mêmes stegomyia, broyés de jour en jour

(1) Nous soulignerons en passant la similitude des mécanismes de transmission de la fièvre jaune par le *Stegomyia* et du paludisme par l'*Anopheles*. La seule différence, au passif du paludisme, est que le réservoir humain de l'hématozoaire est beaucoup plus stable.

après le repas infectant et inoculés au cobaye, transmettent la maladie du premier au quatrième jour ; ensuite les inoculations, continuées jusqu'au vingt et unième jour, restent négatives.

Ces dernières expériences sont entièrement discordantes avec les faits de transmission du virus amaril dont on sait qu'il est inoculé par le moustique, que l'insecte n'est virulent qu'à partir du douzième jour, et qu'il le reste jusqu'à sa mort.

Nous admettrons donc, avec le plus grand nombre des auteurs, que l'agent de la fièvre jaune reste à trouver.

De nombreux savants continuent à s'occuper de sa découverte et leurs travaux n'ont pas encore abouti ; ils ne sont cependant pas stériles, car ils permettent d'entrevoir la possibilité d'expérimentations fructueuses au moyen d'animaux de laboratoire sensibles au virus amaril.

Orientées dans ce sens dès le début des études sur la fièvre jaune, les tentatives de transmission n'avaient fait découvrir aucun animal sensible et toutes les notions acquises par les missions américaine et française sont dues à des expérimentations sur l'homme ; elles sont évidemment limitées par le danger que courent les individus ayant volontairement accepté l'inoculation amarile. En 1905 Marchoux et Simond, en 1907 Thomas, ont bien réussi à infester des chimpanzés, mais ces animaux, rares et peu maniables, ne se prêtent pas à des expériences suivies. Toutes les autres espèces de singes américains et africains se sont montrées réfractaires, et c'est le cobaye que Noguchi présenta, en 1919, comme réactif de choix. Ses travaux étant contestés, comme nous venons de le dire, la recherche d'un autre animal sensible fut reprise ; tout récemment on paraît avoir réussi l'infection du *Macacus rhesus*, singe d'habitat asiatique non encore utilisé pour les expériences.

Le premier, en juillet-août 1927, Stokes — qui a été malheureusement lui-même victime de la fièvre jaune à Lagos — a communiqué au macaque une maladie mortelle rappelant l'évolution amarile.

Puis à Dakar, en décembre 1927 et janvier 1928, Mathis, Sellards et Laigret ont transmis à des macaques, tant par inoculation directe du sang d'un jauneux que par piqûre de stegomyia infectés sur le même malade, une affection ayant quelques-uns des caractères cliniques et anatomo-pathologiques de la fièvre jaune humaine et très rapidement mortelle pour l'animal. Dans ces expériences dakaroises, les moustiques ont été mis à piquer les macaques au vingt-quatrième jour et même au trente-troisième jour qui ont suivi le repas infectant. On a ainsi réussi l'infection dans les conditions de la transmission naturelle de la fièvre jaune du stegomyia à l'homme.

Il reste à souhaiter que le développement de ces travaux permette d'obtenir l'atténuation du virus jauneux et la préparation de vaccin ou sérum préventifs ou curatifs.

Épidémiologie. — La fièvre jaune a ses foyers de prédilection compris dans les zones intertropicales de l'Amérique et de l'Afrique occidentale. Elle est inconnue en Afrique orientale, en Asie et en Océanie où abondent cependant les stegomyia. Ses caractères cliniques, étiologiques, épidémiologiques, etc., sont partout identiques, et c'est bien la même affection que l'on observe en Amérique et en Afrique. Cependant les différences climatiques entre les deux continents, ainsi que les différences d'habitat, de mœurs, de densité de leurs populations impriment au génie épidémique de l'amarilisme et à sa prophylaxie pratique certaines distinctions dont doit tenir compte une étude objective.

Les développements qui suivent s'appliquent plus spécialement à la côte d'Afrique, où la présence de nos possessions coloniales donne pour nous, à la question amarile, une importance particulière.

D'ailleurs, depuis le succès des campagnes prophylactiques aux grandes Antilles et dans le Centre-Amérique, il apparaît que l'Afrique devient le foyer le plus notable et le plus dangereux pour la contamination des autres pays.

En Afrique occidentale française, où le typhus amaril procède par explosions retentissantes, dont la dernière remontait à l'année 1900, l'on espérait que l'application des mesures prophylactiques adéquates avait réussi à conjurer définitivement le fléau.

Cet optimisme paraissait justifié par la facilité avec laquelle avaient été jugulées les multiples agressions observées depuis 1900 dans les différentes colonies de notre empire africain et notamment au Sénégal, où le nombre des Européens permet la constitution rapide d'un état épidémique sévère. Les événements récents ont prouvé qu'il fallait en rabattre.

En 1926, l'affection s'est montrée en différents points de l'intérieur du Sénégal, causant 41 décès d'Européens ou de Syriens, sur 53 cas. En 1927, la participation de la ville de Dakar à l'épidémie fait monter le chiffre des décès (européens et syriens) à 129, pour 187 cas.

Cette explosion a jeté un vif émoi dans les milieux où, sans se rendre compte bien nettement des conditions menaçantes où vivent nos colo-

nies d'Afrique, on s'était accoutumé à l'idée que les épidémies amariles ne se reverraient plus. Pour l'appréciation des événements, l'on n'a pas assez remarqué, à notre avis, qu'en ces trois dernières années une vague amarile a déferlé sur toute la côte d'Afrique et non pas seulement sur les possessions françaises de cette côte. Alors que le chiffre annuel dés cas de fièvre jaune signalés à l'Office international d'hygiène publique de 1914 à 1924 oscille de 0 à 12 (avec toutefois en 1923 un chiffre de 25 dont 21 en Gold-Coast), les déclarations ont été de 30 en 1925 (17 en Nigéria), de 100 en 1926 (27 en Gold-Coast) et de plus de 300 en 1927 (15 en Gold-Coast).

Toutes ces manifestations sont inséparables les unes des autres et il faut les étudier en bloc si l'on veut en apprécier avec justesse les facteurs épidémiologiques et en dégager les moyens pratiques d'une bonne prophylaxie.

Nous devons tout d'abord souligner ce détail que les chiffres cités plus haut s'appliquent à des Européens ou Syriens. Pourquoi cette particularité des statistiques sénégalaises? Est-ce que, comme le prétendent certains, les noirs sont insensibles à la fièvre jaune? ou bien les manifestations amariles qui atteignent les natifs échappent-elles à nos constatations médicales?

C'est un problème des plus importants à élucider, en raison de ses conséquences pour la pratique de la prophylaxie. Abordons-le donc.

La continuité de la fièvre jaune exige, nous l'avons dit, le passage alternatif du virus sur l'homme et sur le stegomyia. Sans pouvoir affirmer encore que l'homme et le stegomyia soient les seuls réservoirs à virus, on n'en a reconnu aucun autre; on n'a pas, non plus, trouvé de mode d'infection *naturelle* autre que la piqûre du stegomyia; on sait par contre que le germe infectieux ne vit pas dans le sang sorti des vaisseaux et qu'il n'est éliminé par aucun de nos émonctoires.

L'homme n'étant contagieux que pendant trois jours, et la vie du moustique ne dépassant pas sept à huit semaines (sauf hibernation), il s'ensuit que la continuité de la fièvre jaune dans une zone donnée a des exigences très étroites. Si par exemple le moustique virulent ne trouve pas, avant de mourir, à infecter un homme sensible, le virus se détruit fatalement. Cette hypothèse se montre facile à réaliser en Afrique, où l'élément ethnique européen et syrien, très disséminé, n'offre au stegomyia que des proies extrêmement raréfiées. Si donc les blancs étaient les seuls sensibles à la fièvre jaune, la maladie serait éteinte; elle ne pourrait revivre que par importattion d'un stegomyia virulent ou d'un malade à la période contagieuse. Puisque la fièvre jaune ne disparaît pas, c'est qu'elle trouve d'autres organismes sensibles, qui ne peuvent être que les natifs.

Mais, dira-t-on, la fièvre jaune disparaît en effet pendant de longues périodes, et pourquoi ne pas croire que son réveil soit dû justement à une réimportation?

Nous répondrons à cette objection en remarquant que l'importation suppose forcément l'existence d'un foyer resté en activité; pour celui-là, la même question peut sans doute se poser, mais non pas indéfiniment, et l'on aboutit toujours à la nécessité de la permanence d'un foyer quelque part.

Que ce foyer ne soit pas toujours évident, c'est là le vrai problème. Pour le résoudre, nous distinguerons les zones où les conditions climatiques saisonnières deviennent défavorables à la vie de moustiques et les zones où le stegomyia vit activement en toutes saisons.

Dans les premières, la chaîne amarile se brise facilement et la maladie disparue ne peut évidemment renaître que par importation: ce sont les contrées d'*endémicité intermittente* dans lesquelles notre Sénégal est compris.

Les deuxièmes zones sont dites à *endémicité permanente*. Elles comprennent en Afrique les régions maritimes et forestières à températures plus constantes et plus régulièrement humides: Sierra-Leone, Libéria, Cote d'Ivoire, Gold-Coast, Togo, Dahomey, Nigéria, et les pays plus au sud, jusques et y compris le Congo belge.

C'est dans ces zones qu'il nous faut expliquer pourquoi l'endémie permanente n'est cependant manifeste que par intermittences.

La question n'est pas nouvelle, Simond a déjà été amené à la discuter pour les Antilles et certains de ses arguments sont entièrement valables pour l'Afrique.

Pour lui, la discontinuité apparente du typhus amaril s'explique principalement par les manifestations pathologiques qui ne sont pas reconnues comme fièvre jaune en raison de l'atténuation des symptômes, qui est la règle chez les natifs. En outre, et c'est également l'avis de Dutrouleau, l'immunité conférée par une première atteinte ne serait pas prolongée; les récidives sont plus fréquentes qu'on le croit et déterminent des cas frustes sur lesquels cependant les stegomyia peuvent s'infecter.

En Afrique, nous ne connaissons pas d'affection pouvant être considérée, telle la *fièvre inflammatoire* des Antillais, comme une forme légère de la fièvre jaune.

Mais il faut avoir la franchise de déclarer que, par suite de notre organisation médicale insuffisante, nous ne savons pas grand'chose de la pathologie des populations noires, quand les manifestations restent bénignes. Même à Dakar, les malades indigènes ne font point appeler le médecin européen. Les symptômes discrets d'une fièvre jaune atténuée ne sont donc pas soumis à notre constatation, surtout qu'ils atteignent probablement les enfants dont le milieu familial ne s'occupe guère : tant qu'il n'a pas sept ou huit ans, l'enfant indigène n'est pas considéré comme destiné à vivre, et souvent c'est à cet âge-là seulement qu'on lui attribue un nom.

Nous ajouterons qu'il existe de nombreux faits d'observation où, vivant dans le milieu indigène africain en apparence indemne, des Européens sont atteints de fièvre jaune caractérisée. Nous en citerons comme exemple récent les onze cas de la Nigeria signalés dans le Rapport épidémiologique de 1926 de la section d'hygiène de la Société des Nations : « Aucun de ces cas n'a été contracté dans les zones de résidence des Européens. » Faudrait-il voir là des cas de génération spontanée? Aucun médecin ne le croira.

Rappelons enfin les observations anciennes de Dutrouleau qui, en 1830, a noté au Sénégal que les métis et les noirs furent atteints à l'égal des Européens, et nous serons autorisés à conclure que l'élément ethnique indigène, sensible à la fièvre jaune, constitue le réservoir à virus important qui permet la pérennité de la maladie en Afrique.

Prophylaxie. — Nous avons insisté pour acquérir cette notion, car il est évident que l'élément européen restera menacé tant que le réservoir indigène à virus ne sera pas stérilisé. Or les difficultés d'action prophylactique en milieu indigène paraissent pour le moment insurmontables, et d'autant plus que, les manifestations amariles y étant invisibles, on ne sait pas où il y aurait lieu d'agir.

Les règles de la prophylaxie anti-amarile découlent des données expérimentales établies par les missions américaine et française : l'agent vecteur étant le stegomyia, il suffit, pour éteindre la fièvre jaune, soit de faire disparaître ce moustique, soit d'empêcher son infestation, en mettant le jauneux à l'abri de ses piqûres. L'expérience a consacré la valeur de ces procédés, et c'est grâce à eux que l'amarilisme est en régression partout. Il va de soi que si l'on met à l'abri des piqûres stégomyiennes non seulement le malade infectant, mais tous les individus sains sensibles, les résultats de la protection seront infiniment meilleurs. Et si en outre un service sanitaire attentif sait dépister les premiers cas qui viennent à apparaître dans la localité, la précocité des mesures de destruction stégomyienne et de protection des individus aura les plus grandes chances d'éteindre sur place ce commencement d'incendie.

Les mesures les plus importantes et d'efficacité la plus générale sont naturellement celles qui tendent à la destruction du stegomyia ; elles se différencient selon qu'elles s'adressent à l'adulte ailé ou à ses larves aquatiques. Leur application est facilitée par les mœurs domestiques de l'insecte qui vit au contact de l'homme et ne s'écarte guère de ses habitations. Il dépose ses œufs sur les petites collections d'eau qui lui sont offertes dans les maisons, écuries, magasins, cours et jardins, dans les égouts urbains, dans les fosses d'aisance, etc. ; la transformation de l'œuf en insecte parfait exige un délai minimum de douze jours.

Il est donc relativement facile d'atteindre le stegomyia soit au stade adulte par la capture directe, les fumigations insecticides, etc., soit — et de préférence — au stade larvaire, par la recherche, la surveillance et la stérilisation opportune des gîtes à larves. Si l'on ne peut prétendre à faire ainsi disparaître complètement le moustique, on le raréfiera du moins à un degré suffisant pour que sa présence ne constitue pas un danger grave.

Ce résultat serait certainement obtenu par la simple volonté et la vigilance soutenues des habitants eux-mêmes. Comme il est malheureusement impossible de compter sur la collaboration persistante de la population, la lutte antistégomyienne exige l'intervention d'un service d'hygiène puissamment organisé et pourvu des moyens en rapport avec les opérations que réclame le but poursuivi. Nous ne parlerons pas ici de cette organisation ni des armes dont elle dispose. Disons seulement que c'est un service très coûteux que seules les agglomérations urbaines peuvent s'offrir ; il est matériellement et financièrement impossible d'en étendre les bénéfices aux milieux indigènes africains.

La protection de l'homme contre l'agression des stegomyia, deuxième procédé prophylactique, s'obtient par des moyens individuels (moustiquaires, vêtements bien conçus...) ou collectifs (grillagement des habitations). Ces moyens sont eux aussi très coûteux et ne sont pas, sauf exception, à la portée des indigènes ; leur emploi se trouve réservé à l'élément européen, plus soucieux d'une installation confortable et ayant en général la possibilité de la réaliser.

Tout ceci fait comprendre que l'indigène africain, livré sans défense aux piqûres des moustiques, perpétue l'existence du virus amaril que sa bénignité lui rend par ailleurs indifférent.

Mais l'Européen doit se défendre, puisque chez lui la maladie est toujours grave et qu'elle arrive à désorganiser la vie économique quand l'état épidémique s'établit. Même dans les centres urbains assainis, il lui sera toujours prudent de compléter sa protection tant par la moustiquaire que par l'adoption d'habitudes qui ne l'exposent pas aux agressions du stegomyia noctambule.

Pour celui, commerçant ou voyageur, qui vit isolément au milieu des indigènes, l'abri de la moustiquaire est la meilleure, sinon la seule défense, pourvu qu'il y ait recours dès la nuit tombée. Une autre précaution d'une importance certaine consistera à choisir son campement, non pas dans le village même, mais dans une case bien isolée et autant que possible à distance de l'agglomération. Le voyageur aura ainsi les plus grandes chances que les stegomyia casaniers auxquels il est exposé ne soient pas ceux qui auront pu s'infecter sur la population du village.

Police sanitaire. — L'évolution silencieuse de l'amarilisme indigène en Afrique a encore pour conséquence de favoriser la diffusion au loin de la fièvre jaune sans que des barrières sanitaires puissent toujours lui être opportunément opposées. Ce danger s'accroît de jour en jour avec le développement des moyens de transport rapides qui véhiculent soit des malades en état d'incubation, soit des stegomyia infectés. Le rôle, pour cette expansion, des bateaux de mer et de rivière est connu depuis longtemps ; celui des wagons de chemin de fer et des automobiles (camionnettes surtout) n'est pas moins grand. Un jour ne viendra-t-il pas où l'avion lui-même pourra être rendu responsable des mêmes méfaits?

Des contrées immenses et très peuplées, jusque-là indemnes d'amarilisme, mais où pullulent les stegomyia, peuvent ainsi se trouver infestées. L'intérêt est donc très grand de réduire la fièvre jaune dans tous ses foyers actuels. Si ce n'est pas une tâche théoriquement impossible avec les moyens que nous avons exposés, elle suppose, dans la pratique, des perfectionnements d'hygiène et une action d'ensemble, concertée par des accords internationaux, toutes conditions qui ne paraissent pas devoir être de réalisation prochaine. Il nous faut souhaiter que la science vienne une fois de plus en aide à l'humanité souffrante. Le stegomyia adulte, nous l'avons dit, ne résiste pas longtemps au froid, et il suffit d'un abaissement modéré de la température pour paralyser son activité. Aussi a-t-on déjà envisagé le refroidissement artificiel des habitations coloniales pour les lui rendre impénétrables. Le « poêle à glace » chansonné dans certaine de nos colonies est encore un mythe, mais peut-on croire qu'il deviendra une réalité si les vues de MM. Claude et Boucherot sur la transformation de l'énergie thermique des mers tropicales se révèlent susceptibles d'une application industrielle? Attendons et ne désespérons pas de l'avenir.

Pour le présent, les règlements de police sanitaire, maritime et terrestre servent seuls de garantie contre la propagation de la fièvre jaune d'un lieu à un autre. Mal adaptés aux conditions biologiques de la conservation et de la transmission du germe infectieux, ne tenant aucun compte, dans telle de nos colonies, de l'amarilisme indigène, ces règlements, tout en opposant une gêne considérable aux échanges commerciaux, se montrent trop souvent incapables d'empêcher l'importation du virus ; à l'égard de cette importation, une seule formule donne la sécurité : l'absence de stegomyia.

Encore est-il nécessaire de se rappeler que dans une localité démunie de stegomyia l'introduction accidentelle de moustiques infectants peut être l'occasion d'une pseudo-épidémie ; les exemples de Nantes et de Marseille en sont classiques. Mais, quel que soit le nombre de malades infectés dans de telles localités, le foyer ne tarde pas à s'éteindre. Il en sera de même dans les agglomérations de la zone tropicale, pourvu qu'elles aient été délivrées du stegomyia.

***

En conclusion, la question de la fièvre jaune en Afrique se pose sous deux aspects : 1° son éradication totale, comme dans certaines régions de l'Amérique ; 2° la protection de l'élément européen particulièrement exposé à des formes graves de la maladie.

La disparition totale ne peut guère être envisagée dans les conditions *actuelles* de l'hygiène des populations indigènes, chez lesquelles le virus trouve un réservoir indéfiniment renouvelé.

La protection des Européens dans les centres urbains, et par conséquent la suppression des explosions épidémiques graves, est au contraire facilement réalisable. Les moyens en sont connus, ils ont fait leurs preuves, il s'agit de les appliquer exactement. Et quelles que soient les inconnues qui obscurcissent encore la question de l'amarilisme, quelles que soient les divergences d'opi-

nion des savants sur les travaux encore controversés, l'hygiéniste aura toujours raison de la fièvre jaune dans un lieu donné en ne perdant pas de vue ce principe scientifiquement établi : *en matière de prophylaxie amarile, une lutte antistégomyienne bien conduite suffit à tout* (1).

LA CHOLESTÉRINÉMIE AU COURS DE LA DIPHTÉRIE

PAR

P. LEREBOULLET, M. DAVID et DONATO

Le rôle de l'insuffisance surrénale dans la malignité diphtérique est actuellement bien établi, et l'un de nous y a insisté à de nombreuses reprises. Nous ne reviendrons pas sur les nombreux arguments anatomiques et expérimentaux qui l'établissent (fréquence des hémorragies capsulaires à l'autopsie des malades atteints de diphtérie maligne, lésions importantes des capsules chez le cobaye ayant reçu une dose mortelle de toxine), ni sur les arguments cliniques (apparition d'accidents considérés comme typiques de l'insuffisance surrénale aiguë au cours des angines malignes).

Par contre, nous rappellerons que, récemment, plusieurs auteurs se sont attachés à fournir des preuves biologiques nouvelles de la participation capsulaire au cours de la diphtérie. C'est ainsi que l'un de nous, avec P.-L. Marie et Leprat (2), puis avec Pierrot (3), a mis en évidence la fréquence de l'hypoglycémie au cours des diphtéries malignes. On sait, en effet, que l'hypoglycémie s'observe avec une grande fréquence dans la maladie d'Addison (Eppinger, Falta, Achard et Thiers, Marañon), où la glycémie peut atteindre $0^{gr},60$ (Achard et Thiers), et même $0^{gr},57$ (Bernstein) ; on sait, d'autre part, la grande sensibilité de ces malades à l'insuline (Marañon), dont l'injection d'une faible quantité (5 unités) produit des accidents dramatiques. De plus, tout dernièrement MM. Guy Laroche, Lelourdy et J.-A. Bussière (4), et nous-mêmes (5), avons insisté sur le rôle de l'injection d'extrait surrénal total au cours des hypoglycémies, qu'elle fait disparaître passagèrement.

Houssay (6), Molinelli (7), Tournade et M. Chabrol (8) avaient déjà signalé des faits analogues avec l'adrénaline. L'hypoglycémie paraît donc un argument biologique qui vient s'ajouter aux autres, en faveur de l'origine surrénale d'une partie des accidents des angines malignes. Récemment, MM. Mouriquand, Leulier et Sedallian (9) en ont encore apporté de nouvelles preuves. A la suite de dosages systématiques de l'adrénaline existant dans les surrénales de cobayes soumis à l'intoxication diphtérique expérimentale, ils ont observé les faits suivants : la toxine diphtérique détermine toujours une diminution considérable de la teneur en adrénaline des capsules surrénales des cobayes, si l'on prend soin de sacrifier les animaux peu de temps avant leur mort probable, c'est-à-dire quinze à vingt heures après l'injection. Il y a là, disent les auteurs, une démonstration nette du syndrome d'insuffisance surrénale observé au cours de la diphtérie.

A la suite de ces travaux, il nous a semblé particulièrement intéressant de rechercher ce qu'était la cholestérinémie au cours de la diphtérie. Et, sans vouloir préjuger des rapports de la cholestérinémie et de la cortico-surrénale, il nous a paru que l'étude des variations de la cholestérinémie au cours des diphtéries malignes apporterait de nouvelles données au double problème de l'insuffisance corticale et du syndrome malin de la diphtérie, et cela d'autant

(1) **Bibliographie.** — AITKEN, *Trans. Roy. Soc. of hop. med. and hyg.*, 1927.
AUDIBERT, *Bull. Off. int. hyg. publ.*, 1927.
BORGÈS VIEIRA, *Rev. med. cir. de Brazil*, 1922.
DOPTER et DE VEZEAUX DE LAVERGNE, *Épidémiologie*, t. III.
DUTROULEAU, Maladie des Européens aux pays chauds.
GUITERAS, *Rev. med. y cir. de la Habana*, 1921.
HOFFMANN, *Münch. medizin. Wochensch.*, 1925.
MARCHOUX, SIMOND, SALIMBENI, *Annales de l'Institut Pasteur*, 1903.
MATHIS, SELLARDS et LAIGRET, *Bul. Ac. des sciences*, 1928.
NOGUCHI, *Bull. Institut Pasteur*, 1919.
PUNTONI, *Soc. biologie*, 1927.
SCHUFFNER, *Arch. für Schiffs u. Tropen Hyg.*, 1917, et *Bull. Off. int. hyg. publ.*, 1927.
SELLARDS, *Bull. Soc. pathologie exotique*, 1928.
SIMOND, *Traité de pathologie exotique* de GRALL et CLARAC, fasc. 3.
STOKES, *Brit. med. Journal*, 1927.
THEILER et SELLARDS, *Am. Journ. of trop. med.*, 1926.
THOMAS, *Brit. med. Journal*, 1907.

(2) P. LEREBOULLET, MARIE et LEPRAT, *IIe Congrès des pédiatres*, 1922, et *Paris médical*, nov. 1922.

(3) LEREBOULLET et PIERROT, *Soc. de pédiatrie*, 18 janv. 1927; *Arch. de méd. des enfants*, mars 1928, et PIERROT, Thèse de Paris, 1927.

(4) G. LAROCHE, LELOURDY et BUSSIÈRE, *Presse médicale*, no 33, 25 avril 1928.

(5) P. LEREBOULLET, M. DAVID et DONATO, *Soc. de pédiatrie*, mars 1928.

(6) HOUSSAY, Le rôle physiologique de l'adrénaline (*Presse méd.*, 21 févr. 1925, p. 235).

(7) MOLINELLI, Influence de l'adrénalinémie normale sur la pression artérielle et la glycémie (*C. R. Soc. de biologie*, 10 juin 1926).

(8) TOURNADE et M. CHABROL, L'adrénalinémie (*Rev. de médecine*, 1923, p. 224-230).

(9) MOURIQUAND, LEULIER et SEDALLIAN, *Acad. des sciences*, 9 mai 1927, et *Soc. méd. des hôp. de Lyon*, 17 mai 1927.

plus que nous savions la fréquence de l'hypocholestérinémie accentuée dans la maladie d'Addison.

Parmi les très nombreux cas qui ont été traités au pavillon de la diphtérie de l'hôpital des Enfants-Malades, nous avons pu, du 1er octobre 1927 au 1er mars 1928, recueillir 60 observations se rapportant à 40 cas d'angine maligne et à 20 cas d'angine commune chez des enfants de deux à quinze ans.

Au cours de notre étude, nous nous sommes attachés à faire chez le même malade des recherches répétées : huit à dix, et de cinq en cinq jours en moyenne, de manière à suivre les variations du taux de la cholestérinémie au cours de l'évolution favorable ou fatale de la maladie.

Toutes nos prises de sang ont été pratiquées le matin à dix heures, l'enfant étant à jeun depuis la veille à minuit, par ponction veineuse au pli du coude ou par ventouses scarifiées.

Pour le titrage de la cholestérine dans le sérum sanguin, nous nous sommes servis de la méthode colorimétrique de Grigaut, qui applique la réaction de Lieberman, et nous avons adopté comme taux normal de la cholestérinémie le chiffre de 1gr,50 par litre de sérum sanguin.

De l'ensemble de notre travail, portant sur près de 500 dosages, il semble que l'on puisse dès maintenant retenir les constatations suivantes sur les variations de la cholestérinémie au cours des angines diphtériques (1) :

A. **Angines malignes.** — 1° A la période de début, dans les trois ou quatre premiers jours de la maladie, la cholestérinémie est :

a. Généralement abaissée ; nous avons observé cette *hypocholestérinémie dans* 75 *p.* 100 *des cas* (30 fois sur 40 cas observés) ; elle varie entre : 0gr,60, 0gr,80, 1 gramme, 1gr,20.

b. Plus rarement, la cholestérinémie est augmentée. *Il y a hypercholestérinémie dans* 20 *p.* 100 *des cas* (huit fois sur 40 cas observés) ; le taux oscille aux environs de 2 grammes.

c. Elle peut rester *normale dans* 5 *p.* 100 *des cas* (deux fois sur 40 cas observés).

2° A la période d'état (du cinquième au quinzième jour environ) :

En général, quel que soit le taux du début, *on observe une hypocholestérinémie* presque toujours inférieure aux chiffres des quatre premiers jours, quand l'hypocholestérinémie existait d'emblée (32 fois sur 40 cas observés, soit dans 80 p. 100 des cas).

En particulier, dans les cas précocement mortels (dans deux cas notamment), il y a une chute en lysis considérable et rapide de la cholestérinémie pouvant atteindre 0gr,30, 0gr,20 p. 1 000.

Cette hypocholestérinémie s'accompagne le plus souvent d'une *chute parallèle de la glycémie :* 0gr,70, 0gr,60, 0gr,50, 0gr,30.

3° *Après le quinzième jour et à la défervescence,* l'évolution du taux de la *cholestérinémie est variable :*

a. *Dans les formes prolongées* mais qui restent graves et souvent mortelles, *l'hypocholestérinémie persiste pendant toute l'évolution,* et l'issue fatale s'annonce presque toujours par une nouvelle et brusque défaillance de la cholestérinémie et de la glycémie (8 fois sur 40 cas, soit 20 p. 100).

Il s'y ajoute quelquefois une hyperazotémie (0gr,70, 0gr,80, 1 gramme, 1gr,50), oligurie ou anurie, associées à une albuminurie élevée : 5 à 8 grammes p. 1 000.

b. *Dans les cas où nous avons observé la guérison, on assiste au contraire à un relèvement progressif de la cholestérinémie* qui va plus ou moins rapidement dépasser la normale (1gr,60, 1gr,80, 1gr,90, 2 grammes, 2gr,50, 3 grammes) entre la troisième et la cinquième semaine pour revenir ensuite à la normale graduellement, ce qui coïncide avec la guérison définitive (trente-deux fois sur quarante, soit 80 p. 100 des cas).

Cependant, *cette hypercholestérinémie de la convalescence ne peut être retenue que si elle persiste au cours de plusieurs dosages.*

Dans certains cas, en effet, *on peut observer une hypercholestérinémie transitoire à la troisième semaine suivie d'une hypocholestérinémie* qui, dans la plupart de nos cas, pouvait faire prévoir la mort.

B. **Angines diphtériques communes.** — a. *Dans les angines communes bénignes, la cholestérinémie reste normale ou est légèrement abaissée :* 1gr,50, 1gr,45, 1gr,40, 1gr,30 (dix fois sur 20, soit dans 50 p. 100 des cas observés).

b. Elle peut être *fortement déficiente dans les formes graves, submalignes,* tardivement ou insuffisamment traitées par la sérothérapie (dans 6 cas sur 20, soit 30 p. 100 des cas observés).

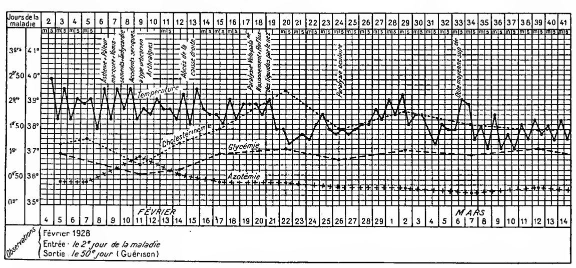
Dans ces cas, les variations de la cholestérinémie se rapprochent des chiffres que nous avons observés dans les angines malignes :

c. On peut observer aussi de l'*hypercholestérinémie dans les formes à évolution favorable d'emblée,* ou ayant reçu une sérothérapie intensive dès

(1) Le détail de ces observations sera publié dans la thèse de l'un de nous (Donato) et dans le mémoire que nous ferons ultérieurement paraître.

le premier jour, associée aux injections sous-cutanées d'extrait persurrénal bien conduites (dans 20 p. 100 des cas observés).

C. **Dans la diphtérie laryngée.** — Les variations de la cholestérinémie sont en rapport avec l'intensité de l'intoxication diphtérique. Peu modifiée ou normale dans les cas bénins, traités d'emblée, se terminant par la guérison, nous l'avons vue au contraire descendre à des taux de 0gr,80, 0gr,60 p. 1 000 dans les formes hypertoxiques ou associées à une streptococcie, à une broncho-pneumonie ou à toute autre affection intercurrente grave.



Courbe de la cholestérinémie, de la glycémie et de l'azotémie, dans un cas de diphtérie maligne suivi de guérison (fig. 1).

D. **Influence des maladies intercurrentes.** — Les autres infections, les fièvres éruptives surajoutées, les complications broncho-pulmonaires, auriculaires, cutanées, les suppurations, etc., *amènent toujours un fléchissement du taux de la cholestérinémie* d'autant plus significatif qu'il survient à une période d'hypocholestérinémie critique.

C'est dans un cas de septicémie associée à la diphtérie (streptodiphtérie) avec lésions rénales (albuminurie massive + cylindrurie, + hyperazotémie à 3gr,15 + oligurie) que nous avons observé les chiffres d'hypocholestérinémie les plus bas : 0gr,32 p. 1000 en période agonique.

E. **Dans les accidents sériques.** — Les accidents sériques, surtout quand ils sont accentués, ont tendance à entraîner une *hypocholestérinémie constante* et en rapport avec eux seuls, comme l'ont montré des dosages effectués chez des porteurs de germes : avant, pendant et après les accidents sériques.

F. **Au cours des paralysies diphtériques.** — Au cours des paralysies diphtériques, *l'hypercholestérinémie semble être très fréquente* (1gr,80, 1gr,90, 2 grammes, 3 grammes) mais ne doit pas être confondue avec l'hypercholestérinémie de la convalescence (cas mortels par accidents paralytiques tardifs, atteinte de la dixième paire, troubles bulbaires, tous accompagnés hypercholestérinémie).

On conçoit que l'hypocholestérinémie étant conditionnée par la diphtérie même, par les accidents sériques, par les maladies intercurrentes, et l'hypercholestérinémie par les paralysies, par la convalescence, ces divers facteurs peuvent s'intriquer et amener des perturbations dans les chiffres typiques que l'on aurait dû obtenir en réalité, et provoquer des interprétations erronées pour ceux qui n'auraient pas suivi la véritable évolution de la maladie.

G. **Influence de l'extrait persurrénal.** — Les injections sous-cutanées d'extrait surrénal, surtout persurrénal, amènent une élévation passagère du taux de la cholestérinémie et de la glycémie.

L'effet paraît plus lent à se manifester sur la cholestérinémie, mais est plus durable que sur la glycémie.

Cette action, si transitoire qu'elle soit, semble contribuer à abréger les périodes si critiques d'hypocholestérinémie, empêcher ou atténuer les paralysies secondaires, stimuler l'état général et par suite améliorer le pronostic d'un certain nombre de diphtéries malignes.

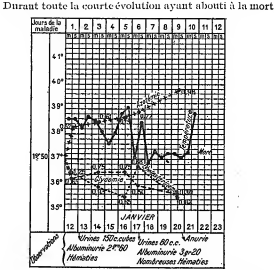
Nous ne rapporterons pas d'observation détaillée, mais nous publions deux courbes qui montrent l'une un cas de diphtérie ayant évolué vers la guérison, l'autre un cas mortel et permettent de juger de l'évolution de la cholestérinémie, de la glycémie et de l'azotémie.

OBSERVATION I. — **V... Madeleine, neuf ans et demi. Diphtérie maligne, avec hypocholestérinémie, hypoglycémie, hyperazotémie pendant les quinze premiers jours de l'évolution (fig. 1).**

A partir du dix-neuvième jour, la glycémie et l'azotémie deviennent normales, ainsi que la cholestérinémie. Mais l'apparition de paralysie du voile au vingt et unième jour coïncide avec une poussée d'hypercholestérinémie ($2^{gr},30$). Peu à peu, l'hypercholestérinémie diminue et atteint le chiffre normal lors de l'entrée en convalescence ; guérison.

Obs. II. — Rob... André, six ans. Diphtérie maligne, très grave d'emblée.

Durant toute la courte évolution ayant abouti à la mort



Courbe de la cholestérinémie, de la glycémie et de l'azotémie dans un cas de diphtérie maligne suivi de mort (fig. 2).

en dix jours : hypocholestérinémie très accentuée, hypoglycémie croissante, hyperazotémie croissante (fig. 2).

H. Variations du taux cholestérinique des organes. — Les dosages de cholestérine que nous avons pratiqués dans les tissus des principaux organes (capsules surrénales, cerveau, foie, rate, pancréas, ovaire, testicules, poumons, reins, cœur, muscles) nous ont montré une diminution constante de la cholestérine, sauf pour la matière cérébrale (bulbe surtout) et quelquefois pour les capsules surrénales, où, le taux était resté normal ou au-dessus. Nous avons observé cette *hypercholestérinie des surrénales et bulbaire* dans un cas de mort rapide par une diphtérie hypertoxique, et elle est assez difficile à interpréter.

Les examens nécropsiques nous ont montré des hémorragies intracapsulaires dans un tiers des cas (cinq fois sur quinze décès par diphtérie maligne où nous avons pu pratiquer l'autopsie).

Il est difficile de tirer de ces dernières constatations anatomiques des conclusions dès maintenant formelles, mais il semble bien que la cholestérinémie au cours des angines diphtériques semble obéir aux mêmes lois que celles des autres maladies infectieuses, avec toutefois des caractères mieux tranchés, des contrastes plus frappants et un polymorphisme particulier en rapport avec les incidents pathologiques et les complications qui peuvent survenir au cours de l'évolution de la maladie.

C'est ainsi qu'une cholestérinémie inférieure à un gramme dans les quatre premiers jours est de mauvais pronostic, qu'une hypocholestérinémie persistante à la période d'état est aussi de mauvais augure (abstraction faite de l'hypocholestérinémie des accidents sériques et des maladies intercurrentes qui sont néanmoins susceptibles d'aggraver par elles-mêmes le pronostic de la diphtérie); que, par contre, un relèvement progressif de la cholestérinémie à la période d'état doit être considéré comme de bon augure quand il persiste pendant plusieurs dosages et qu'elle ne s'accompagne pas de paralysie, facteur d'hypercholestérinémie.

L'hypocholestérinémie comme l'hypoglycémie est très fréquente au cours des angines malignes. Elles semblent toutes deux suivre un cycle parallèle qui paraît commandé par l'insuffisance surrénale résultant de l'atteinte de ces glandes.

Ces faits méritent d'être rapprochés des constatations expérimentales de Mouriquand and Leulier, sur les variations de l'adrénaline des surrénales dans l'intoxication diphtérique, et sa chute brusque lorsque la dose est mortelle.

LES CAPRICES DE L'IMMUNISATION OCCULTE

LA PART DU HASARD DANS L'ÉVOLUTION DES PHÉNOMÈNES ÉPIDÉMIOLOGIQUES

PAR

Chr. ZOELLER.

Professeur agrégé au Val-de-Grâce.

La diphtérie est une maladie de l'enfance et de l'adolescence. Ainsi que le disent Dopter et de Lavergne : « L'âge est certainement une des conditions qui prédisposent le plus à contracter l'infection diphtérique. Si les adultes ne sont pas épargnés, ainsi que le prouvent les statistiques annuelles de l'armée, l'enfance est incomparablement la période de l'existence qui lui paie le plus fort tribut. »

A ces constatations relevées par l'épidémiologie, l'étude de la réaction de Schick est venue superposer les siennes. Les réactions pratiquées dans des conditions d'âge différentes ont révélé que les sujets immunisés sont d'autant plus nombreux que l'on examine des sujets plus âgés. On sait que la proportion des réactions de Schick négatives est très élevée chez les nouveau-nés, du fait d'une immunité transmise par la mère ; une fois éliminée cette antitoxine

d'origine maternelle, la proportion des réactions négatives tombe à 27 p. 100 (entre deux et cinq ans), puis elle se relève peu à peu. A l'âge adulte, elle atteint 88 à 90 p. 100. Dans nos premières recherches entreprises dans un service d'hôpital et chez des adultes, nous avions trouvé une porportion de sujets à Schick négatif de 87 p. 100. La très grande majorité de ces sujets n'ont présenté dans leur passé aucune atteinte d'angine diphtérique ni de croup. L'immunité antidiphtérique dont ils bénéficient est donc en apparence apparue *spontanément*.

Faut-il en conclure que l'immunité s'installe avec l'âge, que l'antitoxine diphtérique se développe dans les humeurs progressivement par suite du vieillissement de l'individu (1)? La théorie de l'immunisation spontanée occulte rejette cette hypothèse ; elle admet que l'apparition de l'immunité est due à une infection minima par le bacille de Löffler, infection si légère qu'elle passe cliniquement inaperçue ; assez réelle cependant pour mettre en train le développement de l'antitoxine spécifique. Plus un sujet avance en âge, plus il a d'occasions de rencontrer le bacille de Löffler et, à la faveur de ce contact microbien, d'acquérir l'immunité. L'âge n'aurait donc sur le phénomène de l'immunisation progressive qu'une influence d'emprunt ; c'est la promiscuité qui jouerait le rôle prépondérant.

L'immunisation antidiphtérique est occulte en ce sens que nous n'en percevons pas le point de départ ; pas plus que l'infection diphtérique, elle n'est spontanée ; elle a pour origine une primo-infection.

Cette théorie permet de relier entre eux un grand nombre de faits observés. A âge égal dans des milieux différents, la proportion des sujets immunisés varie avec la fréquence des contacts subis. Zingher avait, dès ses premières recherches sur la réaction de Schick, remarqué que les sujets immunisés sont moins nombreux dans les quartiers aisés que dans les quartiers populeux où l'encombrement est plus grand.

Au cours d'une enquête épidémiologique pratiquée en 1921 à l'occasion d'une épidémie de diphtérie, nous avions relevé une forte proportion de sujets réceptifs : 47 p. 100 de jeunes soldats présentaient une réaction de Schick positive. Ce chiffre contrastait avec celui que nous avions obtenu antérieurement sur des sujets hospitalisés. Le contingent examiné était d'origine surtout rurale ; à la campagne, les occasions de s'immuniser sont moindres qu'à la ville ; les sujets réceptifs étaient d'ailleurs plus nombreux parmi les ruraux que parmi les citadins.

Lereboullet et Joannon, étudiant la répartition des réactions négatives de Schick chez des enfants hospitalisés depuis plusieurs mois, ont montré que l'apparition de l'immunité dépend moins de leur âge que de la durée du séjour hospitalier ; un séjour prolongé, exposant à des contacts répétés, favorise l'apparition d'une réaction de Schick négative.

Le contact microbien n'a pas pour seul effet de mettre en route l'immunisation antitoxique qui, dans un délai plus ou moins long, aboutit à négativer la réaction de Schick. Il sensibilise aussi l'organisme du sujet neuf aux protéines diphtériques ; cette sensibilisation est rapide.

A l'introduction ultérieure dans le derme d'une trace de protéine diphtérique, l'organisme sensibilisé, que nous avons appelé allergique, réagira désormais d'une façon spécifique, révélatrice du premier contact.

Une intradermo-réaction pratiquée au moyen d'une dilution d'anatoxine à 1 p. 100, ou anatoxi-réaction, nous a servi à révéler l'état d'allergie et par conséquent le primo-contact qui le détermine et le conditionne.

L'étude de l'anatoxi-réaction dans des collectivités en milieu épidémique corrobore à son tour la théorie de l'immunisation occulte et nous a permis de montrer qu'à une poussée épidémique, manifestée par des atteintes morbides cliniques, correspond une poussée d'immunisation occulte (1).

A travers la réalité de chaque jour, diverse et mouvante, la théorie de l'immunisation occulte groupe et coordonne des faits épars. Analogue au fluide magnétique qui oriente les grains dispersés de limaille, elle dessine sur la sollicitation du chercheur une figure qui séduit par sa netteté et par sa régularité. Mais bien des points restent mystérieux encore dans l'acquisition progressive de cette immunité.

Aussi disons-nous que l'immunisation antidiphtérique occulte est capricieuse, pour exprimer que certains faits restent inexpliqués ou difficiles à interpréter.

(1) Kellog a émis l'opinion que l'antitoxine diphtérique pourrait bien apparaître chez certains sujets avec l'âge, en dehors de tout contact spécifique. Il compare ce développement véritablement spontané d'antitoxine à la présence d'anticorps naturels dans le sérum de certains animaux. Il y aurait intérêt à faire pratiquer la réaction de Schick dans les pays où l'antigène diphtérique n'existe pas et où il ne peut pas intervenir dans l'apparition de l'immunité.

(1) L'immunisation spontanée en milieu épidémique. Valeur dans son étude de la réaction d'allergie (*Revue d'hygiène*, février 1925).

***

Si l'on en croit la théorie que nous venons d'exposer dans ses grandes lignes, un sujet qui atteint l'âge adulte après avoir vécu dans des milieux très vraisemblablement ou certainement contaminés doit avoir soit contracté la maladie, soit acquis l'immunité. Il n'en est rien. Nous avons rapporté dernièrement un exemple choisi parmi ceux qui nous ont frappé.

Il s'agissait d'un colonel qui présenta à l'âge de cinquante ans une laryngite diphtérique sérieuse, de longue durée, qui ne céda qu'à une sérothérapie intensive et qui fut suivie de phénomènes parétiques. L'éclosion de la maladie démontre mieux encore que la réaction de Schick que ce sujet avait gardé sa réceptivité, et cela bien qu'il eût vécu dans des villes, dans des écoles où l'antigène diphtérique ne manque pas (2).

Autre exemple : voici un sujet qui depuis sa naissance jusqu'à sa vingt-sixième année paraît avoir cumulé les occasions de s'immuniser. De 1902 à 1913, il fut élevé dans une caserne de gendarmerie ; de 1913 à 1920, il fut interne au lycée de Tunis ; de 1920 à 1924, il est maître répétiteur au lycée de Toulouse, chargé en particulier de la surveillance des dortoirs ; de 1924 à 1926, il est élève à l'école de Lyon. En 1927, il est affecté à l'hôpital militaire de Toulouse, au service des contagieux et au laboratoire de bactériologie. Il a fait des angines fréquentes ; il n'a jamais eu la diphtérie. A vingt-cinq ans, il avait gardé une réaction de Schick positive. Dans ce cas, c'est par l'intradermo-réaction que fut révélée la défaillance de l'immunisation occulte. Pour confirmer le résultat de la réaction de Shick nous avons demandé à M. Ramon de rechercher l'antitoxine diphtérique dans le sérum sanguin de ce sujet : elle manquait ; il était donc bien réceptif.

Ces cas sont faits pour surprendre, lorsqu'on les rapproche de la constatation de réactions négatives chez des campagnards qu'un séjour de quelques mois dans une grande ville suffit à immuniser.

Nous pratiquons fréquemment des réactions de Schick parmi les jeunes médecins en stage au service des contagieux ; nous avons été surpris du nombre des réactions positives : 36 p. 100 par exemple dans une série. Ce ne sont pas des étudiants au début de la scolarité, mais des adultes de vingt-cinq à trente ans, ayant plusieurs années d'hôpital, et dont certains ont fait des séjours de plusieurs mois dans des services de contagieux.

L'énoncé de ces faits paradoxaux a fait surgir des observations du même ordre.

M. Rist a rapporté dans les termes suivants un exemple personnel :

« J'ai exercé, de 1901 à 1905, les fonctions de chef de laboratoire de la diphtérie à l'hôpital Trousseau où, tous les jours, je faisais, pour examen bactériologique, des prélèvements dans de nombreux pharynx diphtériques. Une grande partie de mes matinées se passait donc au contact direct des diphtériques, et d'autre part je faisais, à la même époque, des recherches expérimentales sur les endotoxines du bacille de Löffler qui m'obligeaient à manipuler des quantités considérables de bacilles de culture. Il m'était donc impossible d'être plus exposé à la contamination diphtérique que je ne l'ai été, d'une façon presque continue, durant ces quatre années. Or je n'ai contracté la diphtérie que tout à fait à la fin de cette période. Après avoir résisté quatre ans, j'ai fini par être atteint d'une diphtérie sérieuse, localisée non pas dans le pharynx visible, mais dans le cavum. ».

M. Lereboullet a cité également son propre exemple : « Voici plus de sept ans que je dirige le service de la diphtérie des Enfants-Malades et, malgré mes contacts journaliers avec les petits diphtériques que je soigne, la réaction de Schick reste chez moi aussi fortement positive qu'au premier jour. Je dois toutefois ajouter qu'à maintes reprises j'ai en vain fait chercher la présence du bacille diphtérique dans ma gorge et que, même au cours d'épisodes angineux, il n'a jamais été mis en évidence. Il se peut donc que, ainsi que l'a remarqué à propos de ses faits M. Zœller, malgré des conditions en apparence favorables, ma gorge n'ait pas hébergé le bacille diphtérique assez souvent et à doses suffisantes pour que l'immunité complète se réalise. »

Notre publication nous a valu de la part du Dr Rolleston, médecin-chef du « Metropolitan Asylums Board », une confirmation que voici : son prédécesseur, après avoir vécu pendant quarante et un ans comme médecin résident dans les hôpitaux pour les maladies contagieuses du « Metropolitan Asylums Board », a contracté à l'âge de soixante-deux ans une angine diphtérique maligne, suivie de paralysie dont la convalescence fut de longue durée.

Ni l'âge ni l'exercice, même prolongé, de la profession en milieu contaminé ne mettent un

(2) Un cas de laryngite diphtérique chez l'adulte. Les caprices de l'immunisation occulte (*Soc. méd. des hôpitaux*, 2 mars 1928.)

sujet à l'abri à coup sûr des atteintes de la diphtérie.

***

Comment interpréter ces caprices de l'immunisation occulte?

Diverses hypothèses se présentent à l'esprit. Le sujet a rencontré le bacille de Löffler au cours de son existence, mais cette rencontre ne s'est traduite ni par l'éclosion de la maladie, ni par l'apparition de l'immunité. Ou bien l'immunité s'est développée, mais de façon passagère et fugace. Ou bien le sujet, malgré les occasions répétées qui lui ont été offertes, n'a jamais hébergé le bacille de Löffler.

Première hypothèse : Le contact microbien n'a jamais déterminé ni la maladie ni l'immunité. Il faut dès lors admettre l'intervention d'un processus de défense différent dans sa nature ou dans son intensité du processus habituel qui, lui, aboutit à l'immunisation progressive. Peut-être une phagocytose active réussit-elle à éliminer le bacille de Löffler avant même qu'il ait pullulé et suscité le conflit propice à l'installation de l'immunité; pas d'élaboration ni d'absorption d'antigène, parce que le bacille disparaît aussitôt qu'introduit dans le rhino-pharynx. Le sujet en question disposerait d'une défense contre l'infection particulièrement attentive. Bien qu'il jouisse d'un état, au moins transitoirement réfractaire, sa réaction de Schick reste positive, parce que pour lui la question de la réaction antitoxique ne s'est jamais posée. Mais cette défense de première ligne, probablement non spécifique, peut s'effondrer un jour ; derrière elle ne s'est pas developpée d'antitoxine, ne s'est pas établie de réactivité acquise ; le sujet est désarmé.

Deuxième hypothèse : Le contact microbien est suivi d'une immunité réelle, mais non durable. Cette hypothèse est, elle aussi, plausible. Dans ce cas, le sujet ne serait pas un privilégié de l'immunité, mais au contraire un mal loti. Chez la majorité des sujets spontanément immunisés, la réaction de Schick négative une fois acquise est stable. Elle se maintient pendant des années ; elle survit à l'apparition d'infections aiguës ou de maladies cachectisantes. Nous avons montré récemment qu'au cours d'une infection dite anergisante telle que la rougeole, l'immunité antidiphtérique non seulement ne fléchit pas, mais même qu'elle est éventuellement capable de s'exalter (1). D'ailleurs elle est entretenue par le moindre contact avec le bacille de Löffler. Nous serons de mieux en mieux renseignés sur la stabilité de l'immunité antidiphtérique au fur et à mesure que se répandra la technique simple et pratique de la réaction de Schick. Nous saurons alors, mieux qu'actuellement, s'il existe des sujets dont l'immunité antidiphtérique est notable, mais transitoire ; nous saurons surtout quelle peut être la fréquence de ces sujets dans une collectivité.

Nous avons soumis à la vaccination par l'anatoxine le sujet dont nous rapportons plus haut l'observation. Après trois injections la réaction de Schick positive était devenue négative ; il était donc parfaitement capable de réagir à l'antigène diphtérique ; il jouissait d'une réactivité naturelle suffisante. La persistance d'une réaction de Schick positive ne peut pas être considérée comme l'indice certain d'une réactivité au-dessous de la moyenne.

Une autre hypothèse peut encore être proposée pour expliquer la persistance d'une réaction de Schick positive ou l'apparition d'un cas de diphtérie chez des sujets qui ont dépassé l'adolescence. C'est que ces sujets, bien que placés antérieurement dans des conditions idéales de promiscuité, n'ont cependant pas rencontré le bacille diphtérique. Cette hypothèse fait dans l'évolution des phénomènes épidémiques la part du hasard. Certes les faits que nous avons rappelés plus haut tendent à établir qu'un sujet qui vit dans une collectivité infectée y acquiert le plus souvent l'immunité ; mais il n'y a là rien d'une obligation stricte. Il n'est pas impossible qu'un sujet traverse à plusieurs reprises des épidémies de diphtérie sans jamais entrer en contact avec le germe pathogène ; il n'est pas besoin d'invoquer en sa faveur une résistance spéciale ; il n'a simplement pas été contaminé. Un obus tombe sur un groupe de dix sujets, tuant les uns, blessant les autres, respectant l'un d'eux ; le même sujet échappe une seconde fois, une troisième fois à des risques du même ordre. Il reste indemne, sans qu'il vienne à l'idée de supposer qu'il jouisse d'une immunité spécifique.

Il faut se résigner à faire en épidémiologie la part de la chance, de la malchance, de la fatalité, de la destinée, du hasard, en un mot de l'imprévisible. On ne circonscrit pas les faits

(1) G. RAMON et CHR. ZŒLLER, L'immunité antidiphtérique chez les rougeoleux (*Soc. biologie*, 3 mars 1928). — CHR. ZŒLLER, Des rapports de la réactivité antitoxique et de l'anergie (*Soc. méd. des hôpitaux*, 9 mars 1928).

épidémiologiques comme on pose les limites d'une expérience de laboratoire. L'épidémiologie a toute la complexité des sciences qui touchent aux phénomènes sociaux. Dans ce domaine, les choses ne se passent pas toujours strictement comme on pense qu'elles devraient se passer.

Nous sommes si habitués à découper dans la réalité qui nous entoure des relations de cause à effet, l'application de la méthode expérimentale à la médecine est devenue d'un usage si courant que nous négligeons parfois de respecter dans nos interprétations la marge d'inconnu qui limite notre champ d'observation. La méthode expérimentale a enrichi l'esprit médical d'une rigueur bienfaisante ; son emploi inconsidéré risque de le rétrécir. Peut-être viendront des temps où l'esprit médical se libérera en partie de certaines disciplines nécessaires, mais insuffisantes.

Parmi les inconnues qui existent dans la question de l'immunisation occulte, signalons les suivantes. Nous avons donné le nom de *réactivité antitoxique* à l'aptitude que présente un sujet à fabriquer une antitoxine spécifique (1). La réactivité naturelle est celle du sujet neuf. A quel moment cette propriété entre-t-elle en jeu dans la défense contre la toxi-infection? La réactivité naturelle se manifeste-t-elle *avant*, *pendant* ou *après* le premier contact microbien? Avant le premier contact? Ce serait supposer une production réellement spontanée d'antitoxine que le premier contact ne ferait qu'amplifier ; ainsi que nous l'avons indiqué plus haut, la théorie de l'immunisation spontanée écarte précisément cette hypothèse pour laisser toute initiative à la première rencontre. Y a-t-il *au moment même du primo-contact* une reproduction d'antitoxine, si minime et si localisée soit-elle, qui intervient pour sa part dans la neutralisation de la toxine sécrétée? Ou bien l'intégrité de l'épithélium et la phacocytose constituent-elles *seules* les éléments de la première ligne de défense, la réactivité antitoxique naturelle n'entrant en jeu qu'une fois transformé et résorbé l'antigène spécifique? Si la réactivité joue son rôle dès le moment du conflit, cela donne à l'incident une valeur spécifique (car la réactivité est sans doute une propriété spécifique) ; si elle n'est sollicitée que dans un second temps, l'état réfractaire serait conditionné par des facteurs moins strictement spécifiques.

(1) Sur la notion de réactivité antitoxique, voy. en particulier : L'immunité antitoxique chez l'homme ; la notion de réactivité spécifique (*Annales de médecine*, mars 1928).

Soulignons aussi qu'il n'est pas nécessaire qu'un sujet soit réceptif au virus diphtérique pour posséder une réactivité naturelle plus marquée à l'antigène correspondant ou au contraire pour que sa réactivité soit moindre. Ce sont là deux qualités indépendantes l'une de l'autre. On peut aussi bien les concevoir réunies que dissociées chez un même sujet. Les groupements possibles seraient les suivants :

Réceptivité + +, réactivité ± ou 0 = sujet sensible à l'infection et difficile à immuniser activement ; le moins bien partagé par conséquent.

Réceptivité + +, réactivité + + = sujet sensible à l'infection, mais que la vaccination mettrait rapidement à l'abri.

Réceptivité ± ou 0 ; réactivité ± ou 0 = sujet capable de traverser une épidémie sans s'infecter ni s'immuniser.

Réceptivité ± ou 0, réactivité + + = le mieux partagé, car il est peu sensible à l'infection et d'autre part très apte à s'immuniser.

Que ces deux propriétés puissent être dissociées, nous en trouvons des exemples dans la série animale : le rat, insensible à la toxine diphtérique, possède une réactivité à cette toxine ; il peut fournir de l'antitoxine diphtérique. De même que, dans le domaine des antigènes, il a fallu s'habituer à disjoindre activité toxique et valeur antigène, de même en ce qui concerne les donneurs d'anticorps il importe de ne pas confondre *réceptivité* et *réactivité*.

Nous avons montré que des sujets convalescents d'une diphtérie grave peuvent être d'excellents donneurs d'antitoxine (2). Il n'est pas impossible que des sujets qui ont subi des diphtéries *répétées* soient doués d'une réactivité suffisante, mais dont le jeu a été entravé par la sérothérapie entreprise au moment de la maladie ; ceux-là aussi pourraient obéir éventuellement à la stimulation vaccinale.

Notons enfin que les notions que nous venons d'exposer, en prenant pour exemple la toxi-infection diphtérique, peuvent être envisagées avec intérêt dans l'étude d'autres toxi-infections, dues au bacille tétanique ou au streptocoque toxigène par exemple.

***

La constatation des faits paradoxaux que nous avons relatés plus haut peut avoir une

(2) La réactivité spécifique chez les convalescents de diphtérie (*Soc. méd. des hôpitaux*, décembre 1927).

conséquence pratique. Ni l'âge ni la profession ne donnent une sérurité absolue à l'égard de l'infection diphtérique. Aussi nous paraît-il indiqué, dans les milieux médicaux, et plus particulièrement chez le personnel affecté à un service de contagieux, de prendre à l'entrée dans ce service le point de repère de la réaction de Schick. En joignant au résultat de la réaction de Schick celui de la réaction de Dick, on établira un *signalement immunologique* dont la définition n'est pas restrictive et qui pourra s'enrichir éventuellement d'autres notations (1).

Tous les ans se pose pour nous, à plusieurs reprises dans l'année, le problème suivant : un médecin stagiaire présente une angine suspecte pultacée, mais avec une tendance à la confluence. Allons-nous faire du sérum et infliger au malade des accidents sériques qui l'immobiliseront pendant deux semaines ; ou bien, faisant confiance à une immunisation spontanée antérieure, attendrons-nous quatre ou cinq jours que l'angine disparaisse spontanément? La question est encore plus délicate lorsque l'examen bactériologique révèle du bacille diphtérique typique. Est-ce une angine diphtérique vraie, ou bien avons-nous affaire à un porteur de germes qui fait une angine banale? . . ...

En l'absence des renseignements donnés par la réaction de Schick, ce n'est pas sans une certaine appréhension que nous nous abstenons de la sérothérapie en présence d'une angine suspecte.

Si nous avons la *certitude* que le sujet a une réaction de Schick négative, nous pouvons en toute sécurité nous dispenser de la sérothérapie, même si l'examen bactériologique décèle du bacille diphtérique.

Si la réaction de Schick est positive, la vaccination par l'anatoxine doit être recommandée. Elle sera entreprise de préférence par la voie sous-cutanée ; on peut profiter des injections nécessitées par la vaccination antityphoïdique et pratiquer une *vaccination associée* dont nous avons avec M. Ramon établi les avantages (TAB + anatoxine diphtérique).

Dans quelques cas, il peut y avoir intérêt à avoir recours à la *rhino-vaccination*. Deux de nos assistants, à quelques mois d'intervalle, ont employé ce procédé. Leur anatoxi-réaction étant fortement positive, ils pouvaient s'attendre, après une injection sous-cutanée, à une réaction vaccinale assez marquée. Les instillations d'anatoxine leur ont permis d'atteindre sans malaise l'immunité antidiphtérique.

En multipliant les réactions de Schick, et le cas échéant les vaccinations préventives, nous apprendrons à connaître la valeur réelle, dans le sens de la durée, d'une réaction de Schick négative ; nous saurons si la réaction négative d'origine vaccinale a la même stabilité que la réaction négative due à l'immunisation spontanée. Ainsi la vaccination par l'anatoxine rendra le double service que nous espérions d'elle dès son apparition : d'une part protéger contre l'infection diphtérique les sujets réceptifs et aboutir à la disparition de la diphtérie ; d'autre part servir de moyen d'investigation biologique et nous aider à dissiper les brumes qui obscurcissent encore en maints endroits le domaine de l'immunité antitoxique.

(1) Le signalement immunologique. Sa définition ; ses avantages (*Soc. de méd. militaire*, 24 mai 1928).

TRAITEMENT DES SEPTICÉMIES A MÉNINGOCOQUES

PAR LES Drs

V. de LAVERGNE — Professeur agrégé à la Faculté de médecine de Nancy.

et

E. ABEL — Médecin des hôpitaux (Nancy).

Les septicémies pures à méningocoques, dont la forme pseudo-palustre est la moins rare, ne sont pas d'observation très commune. Autant qu'il nous en semble, quand un médecin porte pour la première fois ce diagnostic, il se sent assez assuré. Il compte sur le sérum antiméningococcique qui semble le traitement de choix. Il l'injecte à plusieurs reprises ; mais les accès fébriles, les arthralgies, les éruptions n'en reviennent pas moins périodiquement. Il continue cependant la sérothérapie, augmentant les doses, ou changeant la voie des injections. Dans certains cas, l'évolution ne s'en poursuit pas moins, avec le retour périodique des accès ; chez d'autres malades, les clochers thermiques s'abaissent ou s'espacent ; mais de violents accès vont bientôt reparaître comme avant. Déçu, le médecin s'adresse à des médications non spécifiques, de celles qui ont été vantées comme capables de mettre fin à la méningococcémie dans des cas analogues : on essaie le vaccin, ou le lait, ou l'abcès de fixation, ou l'arsénobenzol, ou le cacodylate de soude... Et de fait, après de nombreuses semaines, la guérison se produit à l'occasion de l'un ou de l'autre de ces traite-

ments, à moins que la guérison ne survienne spontanément dans l'intervalle de deux médications, ou à moins qu'une méningite n'apparaisse, laquelle, traitée par la sérothérapie intrarachidienne, guérira en même temps que guérira la septicémie, à moins qu'une issue fatale ne vienne terminer cette longue infection méningococcique.

Après avoir vu évoluer de la sorte plusieurs méningococcémies, il nous est arrivé de considérer le traitement de ces septicémies comme un de ceux qui sont le plus mal fixés. Pas de règle déterminée à suivre, mais une incertitude qui n'est cependant pas du scepticisme thérapeutique. Au reste, cette opinion est très certainement partagée par tous ceux qui ont eu l'occasion de traiter plusieurs cas de méningococcémies. Et c'est en nous appuyant non seulement sur notre expérience personnelle, mais encore sur de nombreux cas publiés, que nous voudrions montrer d'abord l'impossibilité où l'on se trouve de compter sur un traitement constamment efficace, ensuite quelle ligne de conduite on peut, cependant, raisonnablement adopter.

Le premier mouvement est de traiter le malade par les méthodes *spécifiques*, sérum antiméningococcique (monovalent ou tout au moins polyvalent) et auto-vaccin. Or on ne saurait compter sur eux.

Par voie sous-cutanée ou intramusculaire, même avec de fortes doses, aucune action ne se manifeste.

D'après nos 7 cas personnels, l'inefficacité de ce traitement fut complète. Presque toutes les observations publiées en témoignent. Du reste, exceptionnels sont les faits d'observation contraire. Nous ne connaissons guère que les cas de Lemierre et Lantuéjoul (1), de Debré, Ravina et Mlle de Pfeffel (2), le malade I de Ribierre, Hébert et Bloch (3), auxquels une bibliographie complète permettrait à peine d'en joindre deux ou trois autres, qui montrent une méningococcémie arrêtée par des injections sous-cutanées ou intramusculaires de sérum. Simple remarque : si cette méthode était héroïque, comment verrait-on se poursuivre pendant des semaines l'évolution d'une septicémie, ce qui est pourtant presque toujours le cas?

Par voie intraveineuse, quelques succès très rares sont signalés. Hâtons-nous de dire qu'ils relèvent alors d'une action de choc bien plus que d'une action spécifique. S'il en était autrement, les bons effets de cette méthode ne seraient pas aussi rarement constatés qu'ils le sont. Et, en face des observations de Chevrel et Bourdinière (4), de Brodin, Marquézy et Wolff (5)... se placent les cas où, en bien plus grand nombre, les injections intraveineuses n'ont pas agi. Chez nos malades, cette pratique a complètement échoué.

Par voie intrarachidienne, la question de l'efficacité de la sérothérapie spécifique est un peu plus difficile à résoudre. D'une part, quelques beaux succès ont été obtenus par Netter, Ribierre, Hébert et Bloch. D'autre part, cette méthode ayant été peu employée, on ne peut dire si de très nombreux résultats négatifs contre-balancent les résultats heureux qui ont été publiés.

Cependant il est possible que, par voie intrarachidienne, le sérum antiméningococcique soit actif dans les méningococcémies. Donnons-en les raisons, avant de rappeler les motifs pour lesquels on ne peut espérer compter pratiquement sur cette méthode.

Théoriquement, cette voie de pénétration du sérum est à utiliser. Bornant à l'essentiel toute discussion théorique, nous rappellerons seulement que les méningococcémies ne correspondent point à la présence permanente du germe dans le sang ; il n'y a que décharges intermittentes des microbes dans la circulation. Les méningocoques n'accèdent au sang, de façon intermittente, qu'à partir d'un foyer d'infection permanent qui se trouve en contact à la fois avec des vaisseaux sanguins et aussi avec les méninges. En effet, le méningocoque part du rhino-pharynx pour aller vers les méninges. Il existe, d'ordinaire, dans les méningococcémies pures, une réaction méningée. Enfin les méningococcémies se terminent, dans la règle, par une méningite, à moins qu'elles ne lui succèdent. C'est pourquoi Ribierre, Bloch et Hébert avaient parlé de « gîtes paraméningés ». Et l'un de nous (6), au dernier Congrès de médecine, a développé une thèse analogue. D'après cette conception, il est parfaitement logique d'essayer la guérison de la septicémie en atteignant le foyer par le sérum intrarachidien.

De fait, nous avons rappelé les beaux succès obtenus par certains auteurs utilisant cette méthode. Dans un de nos cas, son efficacité, quoique

(1) LEMIERRE et LANTUÉJOUL, *Soc. médicale des hôpitaux de Paris*, 23 mai 1919, p. 515-520.

(2) DEBRÉ, RAVINA et Mlle DE PFEFFEL, *Bulletin de la Société de pédiatrie de Paris*, 1923, p. 48-55.

(3) RIBIERRE, HÉBERT et BLOCH, *Annales de médecine*, 1919, p. 359.

(4) CHEVREL et BOURDINIÈRE, *Société médicale des hôpitaux de Paris*, 29 juillet 1910, p. 165.

(5) BRODIN, MARQUÉZY et WOLFF, *Société médicale des hôpitaux de Paris*, 6 juillet 1923.

(6) DE LAVERGNE, *Rapport au XIXe Congrès français de médecine*, Paris, 1927.

incomplète, s'est manifestée. Mais il y a, croyons-nous, un autre argument à faire valoir : Assez souvent, la septicémie pure se termine par une méningite. Et dès lors, c'est à la sérothérapie intrarachidienne que l'on s'adresse. Or, bon nombre d'observations le prouvent (deux de nos cas et, parmi de nombreuses observations, celle du malade II de Ribierre, Hébert et Bloch), en agissant ainsi on guérit la méningite et en même temps la septicémie. Ce point est fort significatif.

On peut encore remarquer que, le plus souvent, les méningites à ménincogoques s'accompagnent de septicémies. Or, bien des médecins ne traitent leurs méningitiques que par injections intrarachidiennes, et cependant cette seule thérapeutique suffit à guérir et la méningite et la septicémie concomitante.

Cependant, c'est là une méthode qui, en pratique, ne va pas sans d'assez graves inconvénients. Comme on ne s'adresse à elle, d'ordinaire, qu'après avoir déjà donné du sérum par d'autres voies, la pénétration du sérum dans la cavité arachnoïdienne risque de provoquer des réactions violentes, qui vont compliquer le tableau symptomatique, l'aggraver (au moins un certain temps) et, en définitive, faire hésiter le médecin qui craint de nuire à son malade. Chez tout sujet normal, la pénétration du sérum dans la cavité arachnoïdienne peut donner une méningite sérique. Mais, au cours des méningococcémies, il semble que les réactions des méninges au sérum soient plus violentes et plus fréquentes. Est-ce parce qu'il y y a déjà irritation méningée? Est-ce une réaction locale? S'agit-il d'une réaction d'anaphylaxie, des injections antérieures de sérum ayant sensibilisé le malade? Quoique pénétrés de cette méthode, nous avons toujours quelque hésitation à y recourir. Il est du reste possible que ce soit dans ces manifestations réatiocnnelles, et non dans la spécificité, qu'il faille chercher l'origine des succès.

Sur les effets de la vaccinothérapie, on peut être bref. Plusieurs observations [Sergent, Pruvost, et Bordet (1) ; Bourges, Rouiller et Jobard (2); Gandy et Boulanger-Pilet (3) ; Codvelle (4); Lereboullet et Boulanger-Pilet (5)] semblent montrer qu'elle peut agir. Mais alors, ce n'est pas par action spécifique : très souvent, elle est sans action. Les cas les plus nets sont consécutifs à l'injection intraveineuse, et paraissent relever du choc. Dans une observation publiée par l'un de nous et Carrot (6), la septicémie s'est installée après injections de vaccin faites à titre prophylactique.

Ce que l'on ne peut attendre de la spécificité, on peut le voir se produire après protéinothérapie, comme effet de choc. Les injections de sérum et de vaccin peuvent agir à ce titre.

A ce titre encore peuvent agir des injections intraveineuses de peptone (Colard) (7), de lait (Vaucher et Schmid) (8). Léon Blum (9), Ribadeau-Dumas et Et. Brissaud (10) ont observé un succès par isohémothérapie, Luton (11) par injections d'endoprotéine méningococcique. Du choc encore relèvent quelques succès par injections de trypaflavine (Friedmann et Deicher) (12), d'arsénobenzol (Ribierre, Bloch et Hébert, de Lavergne), de métaux colloïdaux, de cacodylate de soude aussi, peut-être (Achard).

Mais tous ces succès sont inconstants. Car ils semblent subordonnés à la détermination d'un choc, et d'un choc de qualité ou de grandeur adéquates, et nul ne sait ce qui va se produire chez un malade par injection, même intraveineuse, de telle ou telle substance. C'est l'inconnu. Et de fait, les résultats sont imprévisibles et inconstants.

Rapprochons encore de ces succès obtenus par les méthodes de choc, ceux qui ont été signalés par la pyothérapie aseptique (Netter) (13), et surtout par l'abcès de fixation. D'assez nombreux succès peuvent être mis à son actif : Boidin et Weissenbach (14), Hissard (15), Bourges, Rouiller et Jobard ; Bezançon et Jacquelin ; Lesné, Marquez et Lambling (16). Bien d'autres encore. Par contre, si l'abcès de fixation procure des résultats favorables chez beaucoup de malades, il reste assez souvent sans action : cas de Ribadeau-Dumas et Brissaud, de Brulé (17), de Gaudy et De-

(1) SERGENT, PRUVOST et BORDET, *Société médicale des hôpitaux de Paris*, 26 mars 1920, p. 248.

(2) BOURGES, ROUILLER et JOBARD, *Société médicale des hôpitaux de Paris*. 1er juillet 1921, p. 1000.

(3) GANDY et BOULANGER-PILET, *Ibid.*

(4) CODVELLE, *Strasbourg médical*, mai 1923, no 5, p. 162.

(5) LEREBOULLET et BOULANGER-PILET, *Société de pédiatrie*, 19 juin 1923.

(6) DE LAVERGNE et CARROT, *Société médicale des hôpitaux de Paris*.

(7) COLARD, *Archives médicales belges*, 1919, p. 122.

(8) VAUCHER et SCHMID, *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 28 juillet 1922, p. 1202.

(9) LÉON BLUM, *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 19 janvier 1923, p. 83.

(10) RIBADEAU-DUMAS et ET. BRISSAUD, *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 26 juillet 1918, p. 875.

(11) LUTON, Thèse de Paris, 1926.

(12) FRIEDMANN et DEICHER, *Deutsche medizinische Wochenschrift*, 30 avril 1926, no 18.

(13) NETTER, *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 18 janvier 1923.

(14) BOIDIN et WEISSENBACH, *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 9 février 1917, p. 235.

(15) HISSARD, Thèse de Paris, 1920.

(16) LESNÉ, MARQUEZ et LAMBLING, *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 16 juillet 1926, p. 1376.

(17) BRULÉ, *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 31 mai 1918.

guignand (1), Codvelle. Dans une statistique rapportée par l'un de nous et Carrot, l'abcès de fixation avait terminé la septicémie dans la moitié des cas. Une observation récente nous a montré son efficacité, la septicémie ayant pris fin après incision d'un deuxième abcès de fixation.

Il résulte donc de cet exposé critique des médications à opposer aux méningococcémies, qu'on ne saurait compter sur un traitement spécifique, presque toujours inefficace. Par contre, les médications de choc — dans lesquelles nous comprenons, par esprit de simplification, l'abcès de fixation — peuvent être actives, mais de façon inconstante. Chez tel malade, tel traitement mettra fin à la septicémie, qui, chez tel autre, ne modifiera en rien le cours de l'infection. C'est pourquoi une telle conviction laisse, comme nous l'avons dit en commençant, le médecin un peu désemparé.

Il faut pourtant agir. Or, voici comment, après bien des modifications, nous nous proposons de diriger notre thérapeutique, au prochain malade.

Ce n'est qu'une manière de faire, hésitante, qui ne prétend en rien représenter une règle, mais seulement tenir compte de notre expérience faite.

D'abord nous avons renoncé aux injections de sérum sous-cutanées ou intramusculaires, même à fortes doses (150 centimètres cubes) répétées, et avec le sérum monovalent. Nous n'avons jamais constaté de résultats, même partiels, par cette méthode, et les recherches bibliographiques montrent qu'il en est généralement ainsi.

A moins d'indication particulière tirée du passé du sujet (sensibilisation antérieure, asthme), nous commencerons par les injections intraveineuses, toujours faites avec une grande prudence. L'avantage de cette manière de faire nous paraît être que, par cette voie, le sérum, s'il est vraiment dépourvu de toute action spécifique, est du moins susceptible d'agir par choc. Nous injecterons donc 100 centimètres cubes par voie intraveineuse, trois jours de suite. Dans le cas où cette thérapeutique resterait sans effet, si les accès continuaient de se reproduire suivant le même rythme et avec la même intensité, nous aurions recours à la sérothérapie intrarachidienne, la quantité de sérum introduite restant notablement au-dessous de la quantité de liquide retirée. Si aucune réaction importante ne s'ensuit, nous pratiquerons trois injections consécutives. Dans le cas où une réaction se manifestera, nour reprendrons les injections après que la méningite sérique se sera apaisée.

(1) GANDY et DEGUIGNAND, *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 3 novembre 1922, p. 1445.

C'est en troisième lieu que nous pratiquerons l'abcès de fixation, dont il y a beaucoup à espérer. Et c'est après l'incision que l'amélioration ou la guérison peut être attendue.

Si un résultat favorable ne se produit pas, nous nous proposons de recommencer un nouvel abcès, mais après délai de quinze jours environ. Pendant ce temps, on peut tenter des injections intraveineuses d'arsénobenzol ou de cacodylate de soude à des doses progressives et élevées, alternées avec des injections de lait, ou de vaccin. Il se peut que par ces dernières techniques un succès s'observe. Mais il est plus probable que le deuxième abcès de fixation provoquera le résultat espéré.

L'absence de règle précise pour la conduite du traitement des septicémies à méningocoques s'oppose à la méthode précise qui impose au médecin sa règle de conduite dans les cas de méningite à ménincocoques. La critique que nous avons présentée de la thérapeutique spécifique, inefficace dans les septicémies méningococciques, ne signifie en aucune manière que, dans le traitement des méningites à ménincogoques, le sérum antiméningococcique ne se montre pas héroïque, le plus souvent. Nous tenons à bien le marquer, car, en ces dernières années, il a été signalé par plusieurs auteurs que le sérum antiméningococcique semblait avoir perdu de son action dans le traitement des méningites.

De tels échecs systématiques, nous n'en avons pas rencontré. Et tout au contraire, nous tenons, en terminant, à opposer l'incertitude et la difficulté du traitement des septicémies à méningocoques, aux règles bien précises qui dictent l'action du médecin dans les méningites à méningocoques. Dans le premier cas, on ne peut compter sur rien. Dans le second, les injections intrarachidiennes de sérum spécifique s'imposent comme l'unique traitement de début et, à tout le moins, le traitement de base ; et, si le diagnostic a été précoce, et la nature de la méningite promptement identifiée, le plus souvent, ce traitement nécessaire produira les plus heureux effets.

Si le sérum, si puissant dans un cas, se montre impuissant dans l'autre, c'est sans doute que, dans la méningite, il entre en contact avec le foyer inflammatoire, alors que dans la méningococcémie il n'atteint pas la région où s'entretient la septicémie. Mais ce n'est point la qualité du sérum qui est en cause.

Le Gérant : J.-B. BAILLIÈRE

5760-27. — CORBEIL. IMPRIMERIE CRÉTÉ.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES MANIFESTATIONS VISCÉRALES DE LA GONOCOCCIE

(ENDOCARDITE, PNEUMONIE)

PAR

André PRATSICAS

Docteur de la Faculté de médecine de Lyon.
Médecin de l'hôpital français d'Athènes.

La blennorragie a pris de nos jours une extension formidable et la conséquence en est la plus grande fréquence de complications diverses qui s'offrent à notre observation. Le médecin général n'est pas encore suffisamment familiarisé avec cette idée, car il considère la blennorragie comme une maladie purement locale et sans grande importance, qui, les complications articulaires et l'orchite mises à part, ne doit pas le préoccuper souvent dans l'établissement du diagnostic différentiel et l'application de sa thérapeutique. Pourtant, en regardant bien, on peut aisément se rendre compte que la blennorragie n'est pas une maladie si innocente que les gens se le figurent. Récemment Jausion (1) publiait dans la *Presse médicale* un remarquable article sur les méfaits de la blennorragie et signalait les divers syndromes qu'elle peut engendrer, neurasthénie, céphalées, impotence, etc., pour ne citer que les manifestations toxiques à allure chronique. Encore Paul Chevalier, Lévy-Bruhl, Georges et Bourgeois (2) communiquaient à la Société médicale des hôpitaux un cas mortel de purpura généralisé d'origine gonococcique. La gonococcie joue en pathologie un rôle beaucoup plus important qu'on ne l'admet communément, et le médecin fera bien, en présence d'une infection générale, avec ou sans localisations viscérales, de penser toujours à son origine gonococcique possible et en rechercher les preuves cliniques et bactériologiques.

Les trois cas que nous allons relater sont la preuve de ce que nous avançons : en l'espace de six mois nous avons observé deux endocardites infectieuses gonococciques mortelles et une gonococcie avec complications pleuro-pneumoniques, qui finit par la guérison. Nous avons jugé intéressant de rapporter ces observations avec les enseignements qu'elles comportent.

I. — **L'endocardite gonococcique** est connue depuis 1854, époque à laquelle Brandes et Lehmann la signalèrent comme complication de la blennorragie, c'est-à-dire avant la découverte du gonocoque par Neisser (1879). Depuis, plusieurs observations ont été publiées et nous avons pu trouver trente auteurs qui ont écrit sur cette endocardite. Parmi leurs travaux, il faut signaler plus particulièrement la remarquable monographie (185 pages) de S. William Thayer sur l'endocardite infectieuse, parue en 1926, qui est basée sur 362 cas d'endocardite de nature diverse, qu'il a étudiés très complètement au point de vue clinique, bactériologique et anatomique. Au chapitre de l'endocardite gonococcique il rapporte 23 cas, c'est-à-dire Thayer à lui seul a vu autant de cas que tous les autres auteurs que nous avons pu trouver dans la littérature médicale. On se rend facilement compte que l'expérience de l'auteur sur ce sujet soit très grande et son opinion doit être prise en très sérieuse considération. Si nous comparons toutes ses observations, nous serons amenés à faire ressortir d'après les auteurs les caractères essentiels suivants de l'endocardite gonococcique :

1° L'endocardite complique indifféremment la blennorragie aiguë ou chronique avec ou sans manifestations articulaires intermédiaires.

2° Anatomiquement, elle revêt la forme simple ou plutôt ulcéreuse, localisée de préférence sur les valvules aortiques, plus rarement la mitrale.

3° Les auteurs, comme critérium de l'origine gonococcique de l'endocardite, fournissent *a*) l'isolement du gonocoque dans le sang pendant la vie ; *b*) la constatation du gonocoque après la mort dans les lésions endocardiques, et *c*) en cas de négativité des deux données précédentes, l'histoire clinique et les lésions anatomiques qui ont des caractères particuliers pouvant, sur la table d'autopsie, renforcer les soupçons de l'origine gonococcique de l'endocardite.

Thayer eut une hémoculture positive dans la moitié de ses 23 cas et, pour les autres, il posa le diagnostic d'endocardite gonococcique en se basant sur la clinique et l'aspect des lésions anatomo-pathologiques.

Dans les deux cas que nous avons observés nous avons eu hémoculture positive dans l'un (pas d'autopsie) et dans le second, hémoculture négative, mais présence de gonocoque dans les lésions endocardiques (autopsie).

OBSERVATION I. — S. L..., vingt-trois ans, épicier. Entre dans notre service le 17 juillet 1926.

Antécédents. — Son père est mort de broncho-pneumonie, sa mère est en vie et se porte bien. Une sœur morte de tuberculose pulmonaire.

Histoire de la maladie. — Lui-même n'a jamais été sérieusement malade. Jamais eu de rhumatisme, ni syphi-

(1) JAUSION, La maladie gonococcique, affection générale ; sa pathologie (*Presse médicale*, 1926, p. 145).

(2) PAUL CHEVALIER, LÉVY-BRUHL, GEORGES et BOURGEOIS, Purpura généralisé chronique et presque apyrétique d'origine gonococcique. Hémoculture positive. Evolution bénigne pendant huit mois. Mort par hémorragies (*Bull. et mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 1927, p. 30).

lis, ne se soumet à aucune intoxication (tabac, alcool) chronique. La maladie pour laquelle il est entré à l'hôpital s'est développée dans les conditions suivantes : vingt-huit jours avant son entrée, il contracta une blennorragie aiguë pour laquelle il suivit le traitement ordinaire ; huit jours après l'apparition de l'écoulement urétral, il fut pris de courbature généralisée avec céphalalgie, anorexie et fièvre qui monta à 40° avec frissons et se termina par des sueurs abondantes. Quatre jours après, la douleur de l'épaule droite disparut, mais les deux genoux se gonflèrent et devinrent douloureux. Pendant ce temps la fièvre continuait à survenir par accès avec frisson initial intense et se terminait par sueurs. Les jours suivants, la fièvre continuant toujours avec le même type paroxystique, tout comme une fièvre palustre, les genoux désenflèrent et devinrent moins douloureux, mais en échange l'articulation du poignet gauche se tuméfia. Ainsi il passa vingt jours, après lesquels il entra dans notre service, se plaignant de douleurs au poignet droit et fièvre survenant deux à trois fois dans le nycthémère par accès avec frisson et se terminant par une sudation profuse.

A l'examen objectif, nous avons trouvé un sujet bien constitué, mais ayant une nutrition diminuée, l'aspect pâle et déprimé. Le poignet gauche et les petites articulations de la main sont nettement tuméfiées ; aux genoux et à l'épaule droite on ne constate rien. La langue est saburrale, enduite d'une couche blanchâtre porcelanoïde ; l'isthme du gosier est un peu rouge. Le foie et la rate sont normaux. Aux poumons, rien.

Appareil circulatoire. — La pointe du cœur bat au cinquième espace intercostal gauche et sur la ligne mamelonnaire ; le choc apparaît étendu et diffus.

A la percussion, les deux matités sont augmentées : la matité relative dépasse le bord droit du sternum d'un centimètre environ et la matité absolue, dont le bord droit, à l'état normal, coïncide avec le bord gauche du sternum, dépasse ce dernier et atteint la ligne médiane. La pointe est mobile aux changements de position.

La *palpation* fournit un frémissement systolique léger et l'*auscultation* un souffle systolique net, en jet de vapeur perceptible dans toute la région précordiale mais plus intense à la pointe et se propageant vers l'aisselle. Ce souffle ne subit aucune modification sous l'influence des changements d'attitude et des mouvements respiratoires, si bien qu'aucun doute ne peut exister sur son organicité. Le second bruit s'entend nettement.

Pouls 128; mou, sans arythmie. Tension 11-7,5.

Examens de laboratoire. — 1° *Urines :* 1 000 grammes environ dans les vingt-quatre heures. Densité, 1015; albumine, traces; quelques cylindres hyalins; quelques globules de pus, cellules de la vessie et quelques cristaux d'acide urique.

2° *Sang :* Laveran négatif. Globules rouges : 4 479 000. Hémoglobine : 88 p. 100 ; index, 1. Globules blancs : 18 400 (polynucléaires, 63 p. 100 ; lymphocytes, 20 ; grands mono., 5 ; éosinophiles, 2 ; formes de transition, 1 p. 100).

Urée, 0,30 p. 100. Hémoculture en bouillon et sur gélose, négative. Il est à noter que le sang a été ensemencé pendant le frisson.

3° A l'urètre on constatait une petite gouttelette mucopurulente le matin. Par massage de la prostate, qui était augmentée de volume et douloureuse, on obtint un peu de liquide prostatique qui, examiné sur frottis, montra des globules de pus en abondance avec *gonocoques extra-cellulaires.*

Devant ce tableau clinique il n'y avait pas lieu à de longues hésitations ; nous avions devant nous une infection rhumatismale avec endocardite mitrale. Au début, impressionné par la mobilité de l'atteinte articulaire et la coïncidence de l'endocardite, nous avons pensé à un rhumatisme franc type Bouillaud et nous avons administré le salicylate de soude. Mais bientôt l'évolution clinique et l'inefficacité du salicylate de soude nous avaient persuadé qu'il s'agissait bien d'une endocardite infectieuse dont il fallait fixer la nature par l'examen bactériologique. Une seconde hémoculture faite quelques jours plus tard se montra encore négative. Cependant, la marche de la fièvre, survenant par accès deux ou trois fois par vingt-quatre heures, comme cela s'observait chez notre malade, ne se voit pas dans la maladie de Bouillaud et caractérise plutôt les états septiques ; en outre, l'invasion de cet état infectieux aigu, huit jours après l'apparition d'une blennorragie et le résultat négatif des deux premières hémocultures (la difficulté avec laquelle le gonocoque pousse sur les différents milieux nutritifs étant chose connue) nous ont fait penser à la possibilité de la nature gonococcique de cette endocardite et, en effet, la troisième hémoculture mit le fait hors de contestation.

Le sang fut prélevé le 20 août par ponction veineuse en grande quantité et ensemencé dans différents milieux solides et liquides en culture aérobie et anaérobie. Après sept jours d'étuve à 37° il s'est développé seulement dans la fibrine des petites colonies sous forme de points blanchâtres de la grosseur d'un grain de sable. Ce microbe ensemencé sur d'autres milieux offre les caractères suivants :

Forme. — Diplocoque en 8, Gram-négatif. Dans le bouillon, sédiment infime après dix jours. Dans le bouillon-ascite, trouble homogène après trois jours avec sédiment léger. Sur gélose ordinaire : 0. Sur gélose-ascite après quatre jours, enduit grisâtre et quelques colonies isolées, semi-transparentes avec bords irréguliers. Sur sang gélosé après quatre jours, colonies nombreuses de volume et formes variables avec virage de la couleur rouge du milieu en couleur chocolat. Sur gélose-ascite glycosée et tournesolée : pas de virage.

Réaction agglutinante. — Une culture sur gélose-ascite est agglutinée par le sérum antigonococcique aux taux de 1 p. 5; 1 p. 10; 1 p. 50. Au delà, pas d'agglutination.

Tous ces caractères morphologiques, biologiques et sérologiques permettent d'identifier le diplocoque isolé avec le gonocoque de Neisser (1).

Evolution de la maladie. — Le malade est resté à l'hôpital quarante-quatre jours jusqu'à sa mort. A cela, si nous ajoutons vingt jours qu'il passa avant son hospitalisation, nous aurons au total soixante-quatre jours d'évolution de la maladie. Cette évolution se fit de la façon suivante : pendant plusieurs jours la fièvre se maintint invariable, c'est-à-dire survenant par accès deux, trois fois dans le nycthémère avec frisson initial et sueurs terminales. L'état général restait satisfaisant, la diurèse bonne (1 000-1 500 centimètres cubes par vingt-quatre heures d'urines) et les signes objectifs sans changement. Le pouls suivait les oscillations thermiques. A partir du 9 août nous constatons que l'anémie déjà existante s'accentue, l'état général décline et le malade accuse de la gêne à l'hémithorax droit et de la dyspnée, symptôme qu'il n'avait pas présenté jusqu'à ce moment. L'examen objec-

(1) Toutes ces recherches ont été effectuées par le Dr Kyriazidès, chef de laboratoire de l'hôpital Evanghélismos. Nous lui adressons nos bien vifs remerciements.

tif montre de la matité à la base droite avec souffle et râles sous-crépitants. Il n'y a ni toux, ni expectoration. Les jours suivants le souffle devient franchement tubaire, la matité plus étendue, et le 15 août, c'est-à-dire six jours après l'apparition de la dyspnée, une ponction exploratrice nous donna un liquide séro-fibrineux.

Examen de laboratoire.—Aspect trouble, couleur citrine, fibrine (+), réaction de Rivalta négative, albumine 5 p. 100. Au microscope, de rares lymphocytes, pas de bacilles de Koch. Le liquide ensemencé sur gélose et bouillon resta stérile. Il est évident qu'il s'agit d'une induration septique du poumon avec transsudat pleural.

Les quatre jours suivants, l'état reste stationnaire ; la fièvre présente de grandes oscillations, la face du malade devient pâle et bouffie, la dyspnée s'accentue, l'affaiblissement est prononcé et l'anorexie invincible. Le 18 août, le malade eut un vomissement; le 19, huit vomissements; le 20 et le 21, un vomissement. L'examen des urines donna de l'albumine (2,90 p. 100) et des cylindres hyalins et granuleux ainsi que des globules rouges. L'urée sanguine était de 3gr,20 p. 1000. La tension artérielle ne monta guère et la quantité des urines resta toujours de 1 400 à 1 500 centimètres cubes par vingt-quatre heures.

A partir du 22-29 août (jour de la mort), l'état empire manifestement. La fièvre persiste avec les mêmes oscillations.

Dates.	Urines.	Vomissements.	Selles.	Urée sanguine.
22 août	600	0	3	»
23 —	500	0	1	»
24 —	300	2	1	4,37 p. 1000.
25 —	900	4	8	»
26 —	150	2	8	4,37 p. 1000.
27 —	150	5	7	»
28 —	100	2	9	5,62 p. 1000.

Ce tableau montre qu'avec la diminution des urines, les vomissements, les évacuations intestinales et l'urée dans le sang augmentent parallèlement. La veille de la mort, les urines contenaient de la bile et, cliniquement, aux signes précités s'ajoute du subictère, dyspnée intense et sécheresse de la langue. Au milieu de cet état septique et urémique grave, la mort survint le 29 août.

L'autopsie n'a pas été faite.

Pour ce qui est de la conduite thérapeutique suivie par nous, nous avons administré successivement le salicylate de soude, l'urotropine en injection intraveineuse, la leucotropine, les métaux colloïdaux, les vaccins antigonococciques, le sérum antigonococcique intraveineux, sans aucun

Fig. 1.

résultat. La maladie continua son évolution implacable sans se laisser influencer par nos différents moyens thérapeutiques.

Observation II. — I. I..., trente-sept ans, médecin. Entré le 23 août 1926.

Antécédents héréditaires : rien à signaler.

Antécédents personnels. — Grippe en 1911 et 1918. En 1922, urétrite gonococcique passée à l'état chronique. Marié il y a trois mois, survint après son mariage une recrudescence de son écoulement urétral pour lequel il se soumit à un traitement irrégulier et présenta dans la suite des alternatives d'amélioration et de rechutes.

L'affection pour laquelle il entra à l'hôpital débuta vingt-trois jours avant de la façon suivante :

Au milieu d'une santé bonne, il fut pris brusquement de frisson suivi de fièvre, 40°, qui persista pendant vingt-quatre heures et se résolut par sudation. Pendant ce temps-là il accusait des douleurs dans toutes les articulations, mais aucune d'elles ne présenta de la tuméfaction. Trois jours après, la fièvre reparut avec le même type et dura un jour, puis elle survint de nouveau avec frisson intense et dura jusqu'à son entrée avec des oscillations entre 37°,5 et 39°. Le malade présenta à plusieurs reprises des vomissements bilieux et se plaint d'une grande lassitude et de céphalalgie.

A l'examen, nous avons trouvé un sujet maigre, abattu, pâle, la langue sèche et en un mot offrant l'aspect d'un malade profondément infecté. Le foie et la rate étaient augmentés de volume; le foie, sensible à la pression, dépassait de deux travers de doigt l'arc costal, ses limites supérieures étaient normales. Du côté de l'estomac, rien à signaler.

Fig. 2.

Appareil circulatoire. — La pointe du cœur se trouve dans le cinquième espace intercostal et un doigt en dehors de la ligne mamelonnaire. Les deux matités, relative et absolue, sont nettement agrandies : la première à gauche, la seconde à droite où elle s'étend jusqu'à la ligne médio-sternale.

La palpation donne un frémissement systolique, perceptible dans toute la région précordiale ; l'auscultation un souffle systolique, rude, perceptible dans toute la région précordiale, se propageant vers l'aisselle et ne subissant aucune influence par les mouvements respiratoires et les changements de position. Pouls régulier, mou, dépressible, 110-120; tension 10,5-7.

Urines : 1 200 à 1 500 centimètres cubes par vingt-quatre heures. Densité : 1019; albumine 0,20 p. 100, cylindres hyalins, quelques rares cylindres granuleux, quelques cellules rénales, rares cellules vésicales et globules de pus.

Urée sanguine : 0,92 p. 1000. Globules rouges : 3 562 000. Globules blancs : 16 600 (polynucléaires, 88 p. 100 ; lymphocytes, 10 ; mononucléaires, 2 p. 100).

Réaction agglutinante pour infection typho-paratyphique négative ; culture du sang sur gélose et dans du bouillon, après dix jours d'étuve, stérile. Par massage de la prostate on obtint du liquide puriforme dans lequel l'examen microscopique démontra des gonocoques extracellulaires. A noter que la prostate était augmentée de volume, dure et douloureuse.

Devant ce tableau clinique nous posâmes le diagnostic d'endocardite infectieuse de la valvule mitrale, de nature vraisemblablement gonococcique, et conformément à ce diagnostic nous avons administré le sérum antigonococcique par voie intraveineuse à la dose de 40-60 centimètres cubes quotidiennement. Durant huit jours, pendant lesquels le malade reçut le sérum, aucune amélioration ne fut constatée ; la fièvre persistait toujours élevée avec oscillations et survenait avec frissons répétés et se terminait en sueurs.

Ensuite, dans l'hypothèse de l'origine streptococcique probable de l'endocardite, nous fîmes du sérum antistreptococcique intraveineux, également sans résultat. Le malade resta à l'hôpital quinze jours pendant lesquels son état continuait à empirer. Le 30 août, c'est-à-dire le huitième jour de son hospitalisation, il accusa une petite douleur à l'hypocondre gauche. L'examen objectif de la rate et du poumon ne décela rien, mais l'autopsie démontra ultérieurement qu'il s'agissait d'un infarctus du pôle supérieur de la rate. Le foie devint encore plus gros et douloureux à la pression. Le 31 nous avions perçu au cœur un bruit de galop qui dura deux jours.

L'état général empirait de plus en plus ; le pouls devenait rapide, petit ; la langue sèche, l'anémie intense ; l'urée sanguine restait toujours au taux de 0,90 p. 1000 et la mort survint le 6 septembre 1926 dans le coma.

Autopsie. — Thrombo-endocardite septique avec perforation de la valvule mitrale. Hyperémie passive avec œdème des poumons. Adhérences anciennes de la plèvre gauche. Infarctus anémique du pôle supérieur de la rate. Foie cardio-infectieux. Estomac dilaté avec gastrite chronique et hémorragies punctiformes de la muqueuse ; entérocolite catarrhale.

Cette observation n'est pas aussi incontestable que la précédente, car il manque le critère bactériologique par l'hémoculture. Néanmoins, elle peut être considérée comme très probable, puisque cliniquement l'endocardite se développa après recrudescence d'une blennorragie chronique. La négativité de l'hémoculture n'est pas un argument contre la nature gonococcique de l'affection, au contraire, surtout si l'on pense que le gonocoque pousse difficilement dans les différents milieux de culture. Enfin les dispositions des lésions anatomiques trouvées à l'autopsie offrent de très grandes probabilités en faveur de leur origine gonococcique ; nous avons vu plus haut que Thayer dans la moitié de ses cas eut une hémoculture positive et, dans l'autre moitié, il basa son diagnostic de l'origine gonococcique de l'endocardite sur

Fig. 3.

la clinique et les lésions anatomo-pathologiques.

Le professeur Catsaras au moment de l'autopsie, en ouvrant le cœur, émit immédiatement l'idée de la nature gonococcique de cette endocardite avec ulcérations et excroissances en choux-fleurs.

L'examen histologique de la valvule mitrale montra, en dehors des lésions inflammatoires qui n'ont rien de spécial, la présence d'un diplocoque Gram-négatif. Cette constatation, sans être un critère absolu, constitue néanmoins un argument sérieux en faveur de l'origine gonococcique de l'endocardite.

Si maintenant nous comparons ces deux observations, nous devons souligner les points suivants:

1° Dans les deux cas il s'est agi de localisation à la mitrale, alors même que, dans la littérature, la localisation sur les valvules aortiques est notée comme plus fréquente.

2° Dans le premier cas, l'endocardite a été précédée de manifestations articulaires; dans le second, l'endocardite se développa sans localisation articulaire intermédiaire.

3° La nature gonococcique de l'affection, dans le premier cas, est certifiée par l'hémoculture; dans le second, en l'absence d'une hémoculture positive, nous avons un faisceau d'arguments (tels que l'histoire clinique, la disposition des lésions anatomo-pathologiques et la découverte dans les coupes histologiques de diplocoques Gram-négatifs) qui approchent la probabilité de la quasi-certitude.

4° L'évolution se fit suivant le type pyohémique dans les deux cas.

5° La mort survint dans le premier cas d'urémie et dans le second de cachexie toxi-infectieuse. La durée de la maladie fut courte, soixante-quatre jours dans le premier cas, trente-huit jours dans le second.

6° Dans les deux cas, il y eut azotémie précoce, chose non sans importance au point de vue diagnostique.

7° La prostatite fut l'intermédiaire obligé entre la maladie locale et l'infestation sanguine, et ceci se conçoit aisément quand on pense à la riche vascularisation de la prostate. Et en effet, du moment où, au cours d'une blennorragie, la prostate est atteinte, la porte est ouverte à toutes les complications (arthrite, orchite, gonococcie). Nos deux malades avaient nettement de la prostatite.

Chez la femme, le rôle de la prostate, au point de vue de facilité de l'infection sanguine, est joué par le corps de l'utérus, comme cela est prouvé par notre troisième cas.

II. — L'observation que nous allons relater maintenant représente un cas de gonococcie avec localisation pleuro-pulmonaire. Plusieurs auteurs ont observé des pneumonies et broncho-pneumonies semblables et dont la nature gonococcique fut vérifiée bactériologiquement (Ribierre et Lebardy, Voick et Haury, Goy, Bressel, Krause, Thayer et Lazear, etc.).

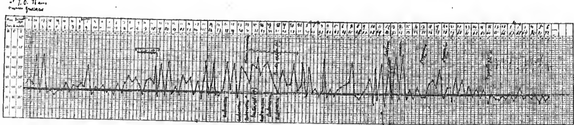


Fig. 4.

OBSERVATION III. — Mme E. O..., trente-six ans.

Antécédents héréditaires et collatéraux : rien d'important.

Antécédents personnels. — Elle n'a jamais été sérieusement malade. Depuis son jeune âge, elle souffre de maux de tête nerveux. Régulièrement réglée. Mariée à vingt-deux ans, trois grossesses : le premier enfant mort, suite de manœuvres obstétricales (dystocie, forceps), les deux autres sont vivants et bien portants. Aucun stigmate de syphilis congénitale ou acquise. *Son mari est atteint de blennorragie chronique.* En 1920, elle présenta une annexite aiguë avec cystite et fièvre, et qui guérit (?) au bout d'un mois par le traitement approprié. En 1923, elle accusa une recrudescence de ses maux de tête qui revenaient fréquemment ; en même temps elle présentait des irrégularités des règles. Tous ces phénomènes (maux de tête + irrégularité des règles) furent mis sur le compte d'une insuffisance pluri-glandulaire à prédominance ovarienne et furent traités avec succès par l'opothérapie combinée (ovarine-hypophysine, extrait thyroïdien). Au cours de ce traitement opothérapique survint une légère glycosurie avec asthénie et polydipsie qui cédèrent rapidement par le régime sans hydrates de carbone et la suppression de l'extrait thyroïdien.

En octobre 1926, elle se rendit à Paris et consulta le Dr Sicard qui s'arrêta au diagnostic de troubles endocriniens et sympathiques et conseilla l'adrénaline, opothérapie et protéinothérapie sous forme d'injection de lait.

En novembre-décembre 1926 ont été faites quatre in-

jections sous-cútanées de lait : elles donnèrent une réaction fébrile (la troisième et la quatrième) avec sensation de lassitude générale.

Histoire de la maladie. — La maladie actuelle commença vers le 16 décembre 1926, par de la fièvre avec frissons et courbature générale. Pendant dix jours la température se montra irrégulière avec rémissions. Le 26 décembre survint un grand frisson et la température monta à 40°,1 pour tomber, en l'espace de quelques heures, avec sudation abondante. Le lendemain 27 décembre, nouvel accès semblable. En même temps, elle accusa une douleur à l'épaule droite : l'examen montra que la douleur siégeait dans les tissus périarticulaires. L'articulation elle-même ne présentait aucun signe d'inflammation, ni gonflement, ni douleur et sa mobilité n'était limitée que par les douleurs périarticulaires siégeant plutôt vers la fosse sus-épineuse. A part cela, l'article était libre. Le pouls était à 100, la rate non augmentée de volume, le sang ne contenait pas de *plasmodes Laveran*. Aux poumons, rien à signaler. Langue nette, appétit bien conservé, constipation légère, *urines* troubles. Densité 1022; albumine, traces. Globules de pus en abondance, pas de cylindres.

Devant ce tableau clinique, fièvre avec atteinte monoarticulaire et surtout périarticulaire chez une personne qui a eu dans le passé une annexite de nature indéterminée et dont le mari est porteur d'une blennorragie chronique, nous avons immédiatement pensé à une infection gonococcique. L'examen gynécologique fait par un gynécologue montra : *a*) que les annexes étaient indemnes; *b*) le col utérin était mou et son orifice béant ; *c*) la pression sur la paroi postérieure de l'utérus revélait de la douleur et faisait sourdre du pus qui, examiné sur lame, montra des *gonocoques endocellulaires.*

Les jours suivants, la malade se plaignit de douleurs au niveau des deux genoux ; ces deux articulations, sans être gonflées, étaient douloureuses à la pression. Il n'y avait pas d'épanchement dans la séreuse. La fièvre persista ainsi sub-continue, irrégulière, pendant quinze jours et subit une augmentation pendant la menstruation. Le dernier jour des règles, survint un frisson violent, la température monta à 39°,4 et au bout de quelques heures elle tomba à 36°,8 en sueurs. A partir de ce jour, pendant douze jours consécutifs la malade présentait, tous les jours, des accès fébriles identiques et quelquefois deux accès dans les vingt-quatre heures. Un auto-vaccin préparé par le pus utérin, composé de gonocoques, staphylocoques et colibacilles, ne donna aucun résultat appréciable, quoiqu'il ait été fait six injections sous-cutanées. De même, l'urotropine, la cyclotropine en injection intraveineuse, les vaccins antigonococciques n'avaient nullement influencé la situation. Il est à noter que tous les jours des lavages vaginaux au permanganate de potasse étaient faits d'une façon très soignée.

Le 24 janvier 1927, c'est-à-dire le trente et unième jour de la maladie, survient un grand frisson avec point de côté, dyspnée et toux sèche ; la température monta à 39°,9 et l'examen objectif montra des signes d'hépatisation pulmonaire à la base droite, matité, souffle, râles crépitants. Le lendemain nous avons constaté que la matité était plus franche, les vibrations diminuées, et le murmure respiratoire moins net par rapport à ce qu'on entendait la veille. Une ponction exploratrice ramena du liquide séro-hématique dont l'examen montra :

Pas de microbes à l'examen direct. Rivalta : faiblement positif ; polynucléaires, 94 p. 100 ; lymphocytes, 6 p. 100. Globules rouges abondants.

La culture du liquide ensemencé dans différents milieux resta négative.

Au bout de deux jours, on constata du côté opposé, à la base de la matité, du souffle et des râles crépitants.

Trois jours après, nous refaisons une nouvelle ponction exploratrice à droite qui nous ramène du liquide semblable au précédent et dont la formule était :

Polynucléaires, 68 p. 100 ; lymphocytes, 32 p. 100 ; globules rouges abondants.

La malade se plaignait de vives douleurs au côté droit et la respiration profonde était impossible. L'expectoration n'existait pour ainsi dire pas. Juste le deuxième jour elle émit un crachat rouillé pneumonique typique, dont l'examen bactériologique direct donna quelques rares diplocoques Gram-négatifs.

Evolution. — La fièvre, qui avant la complication pleuro-pulmonaire survenait par accès, une fois la pneumonie apparue, est devenue continue et persista ainsi pendant sept jours ; le septième jour, il y eut transpiration abondante et sensation de bien-être, mais les signes physiques ne subirent aucun changement. Le lendemain de cette crise pneumonique survint un grand accès fébrile semblable à ceux observés avant la complication pleuro-pulmonaire, et à partir de ce moment, pendant vingt jours consécutifs, nous avons vu survenir des accès fébriles semblables, soit tous les jours, soit tous les deux jours et quelquefois deux fois par jour. Durant cet intervalle, les signes objectifs pleuro-pulmonaires restèrent invariables et l'état général se maintint relativement bon. La malade accusait toujours des douleurs au côté droit, ce qui légitima le soupçon d'une collection purulente intrathoracique ou sous-phrénique. Ce fut, d'ailleurs, le diagnostic défendu par tous les médecins qui étaient convoqués en consultation. Les recherches de laboratoire semblaient corroborer un diagnostic pareil :

7 février 1927 : globules blancs, 16 300. Laveran négatif. Trois jours après, globules blancs : 22 500, trois jours après 18 400; deux jours après 16 500.

L'hémoculture faite à deux reprises au moment du frisson ne donna aucun microbe, en l'espace d'une semaine d'étuve. Quatre ponctions exploratrices furent faites dans différents points de l'hémithorax droit et rien n'a été retiré. Les accès fébriles continuaient à venir suivant le même type. Notre opinion était qu'il s'agissait de décharges microbiennes dans la circulation, à point de départ l'utérus infecté et suppurant; et en effet, l'évolution ultérieure nous donna raison.

L'utérus était mou, douloureux, il y avait une endométrite suppurée et, dans le pus, on constatait de nombreux gonocoques. Une des cultures du sang dans du bouillon-ascite, culture faite au moment du frisson, au bout de quatorze jours d'étuve, donna des colonies petites comme des grains de sable, gisant sur la surface du caillot.

Morphologiquement, il s'agissait d'un *diplocoque Gram-négatif* : ce microbe, ensemencé sur d'autres milieux de culture, ne poussa pas; par conséquent, son identification complète n'a pu être faite au point de vue bactériologique strict.

Mais si l'on réfléchit que les diplocoques Gram-négatifs sont au nombre de trois (gonocoque, méningocoque, *Micrococcus catarrhalis*) et que, cliniquement, il s'est agi d'une gonococcémie, que des gonocoques se trouvaient dans la sécrétion utérine, qu'il a été isolé du sang un diplocoque Gram-négatif qui, réensemencé, n'a pas poussé (on connaît les difficultés avec lesquelles se développe le gonocoque dans les différents milieux de culture), on sera

autorisé, nous semble-t-il, sans grand risque d'erreur, à considérer ce diplocoque isolé du sang comme du gonocoque. Ayant ainsi la quasi-certitude de l'origine gonococcique de cette septicémie, nous avons fait deux injections intraveineuses de gonacrine à trois jours d'intervalle et, après, nous continuâmes à administrer la trypaflavine par la bouche à raison de 1 gramme par jour. La malade guérit. Les accès fébriles s'espacèrent et au bout d'une semaine, la fièvre tomba définitivement. Les phénomènes pleuro-pulmonaires objectifs persistèrent pendant longtemps, et au bout d'un mois, on ne constatait plus qu'un peu de submatité avec obscurité respiratoire à la base droite, reliquat de l'atteinte pleuro-pulmonaire.

Dans la suite, cette malade fut soumise à un traitement régulier par la diathermie et fut complètement débarrassée de sa blennorragie chronique. Actuellement, elle est en parfaite santé.

Cette observation est intéressante à plus d'un titre.

1° Elle montre qu'un utérus chroniquement infecté par le gonocoque, à un moment donné, peut subir une recrudescence de l'infection dont il est atteint et devenir le point de départ d'une infection générale. Et ceci se conçoit parfaitement quand on pense à la grande richesse vasculaire de cet organe et aux modifications circulatoires fréquentes qu'il est à même de subir du fait de la menstruation et de la vie génitale de la femme en général. Le corps de l'utérus joue ici le même rôle que la prostate chez l'homme ; son atteinte ouvre la porte à l'infection sanguine.

2° Cette septicémie s'est déclarée par des phénomènes périarticulaires et articulaires et des accès fébriles du type paludéen ou septico-pyohémique.

3° Au cours de cette septicémie survint une localisation pleuro-pulmonaire, dont la nature gonococcique est très probable. Tant que la pneumonie était en puissance, la fièvre fut continue. La crise pneumonique terminée, l'infection reprit le même tyye fébrile intermittant. Les signes physiques, même après la défervescence, persistèrent pendant de longs jours. Il est très probable que le poumon a été infecté par la voie sanguine. En faveur de l'origine gonococcique de la pneumonie plaide l'histoire clinique et l'absence de pneumocoques dans les crachats.

4° Pendant la phase des accès fébriles, il a été isolé du sang un diplocoque Gram-négatif qui, de toute probabilité, correspond à du gonocoque. Il faut souligner la difficulté avec laquelle le gonocoque pousse dans les cultures.

5° L'infection parut guérir avec deux injections intraveineuses de trypaflavine.

6° On doit noter comme caractère clinique saillant des gonococcies la fièvre par accès à type paludéen et la persistance pendant longtemps d'un état général très satisfaisant. L'absence de grosse rate sera prise en sérieuse considération dans le diagnostic différentiel d'élimination du paludisme. Leur durée est relativement longue : en l'espèce, soixante-cinq jours.

7° En présence d'un état infectieux aigu, il faut constamment penser à la gonococcie et en rechercher l'existence par un interrogatoire serré, l'examen des organes génitaux et la culture du sang, mais qui, le plus souvent, donne des résultats tardifs.

BIBLIOGRAPHIE

E. BARIÉ, Traité pratique des maladies du cœur et de l'aorte (*Paris médical*, 1912, p. 297 et 310).
BORDONNE-UFFREDUZZI, Ueber die Lokalisation der Gonokokken im Innern des Organismus (*Deut. med. Woch.*, 1894).
CART, Endocardite ulcéreuse à gonocoques (*Gaz. méd. de Paris*, 1896, p. 42).
DESBOS et LEMAITRE, *Progrès méd.*, 1874.
DERIGNAC, *Soc. clin. de Paris*, 1882.
DIEULAFOY, Manuel de pathol. int., Paris, 1911, t. IV, p. 482.
GALLAVARDIN, Précis des maladies du cœur et de l'aorte, 1908, p. 289.
GHON et SCHLAGENHAUFER, *Wiener kl. Woch.*, 1898.
HIS, Ueber Herskrankheiten bei Gonorrhoe (*Berl. kl. Woch.*, 1892, n° 40).
HUBSHEBAUM, Ueber Gonokokkensepsis mit Endocarditis (*Zt. für Hyg.*, 1912, t. LXXXIII, p. 1).
JEGOROF (Paris), Contribution à la théorie de l'endocardite (*Arch. des mal. du cœur*, 1926, p. 647).
LENHARTZ, *Münch. med. Woch.*, 1897, p. 1357.
LEYDEN, Maligne Endocarditis (*D. med. Woch.*, 1893, n° 27).
LUCAS, L'endocardite blennorragique. Th. de Paris, 1908.
LEHMANN et BRANDES, *Arch. gén. de méd.*, 1854.
MARIG, De l'endocardite blennorragique (*Arch. gén. de méd.*, 1876).
MICHAELIS, *Zeit. für klin. Med.*, 1895.
MOBEL, *Arch. méd. belges*, 1895.
RENAUD, Évolution anatomique et clinique des endocardites (*Bull. et mém. Soc. méd. hôp. de Paris*, 1925, p. 1352, 1385, 1478 et 1543).
RIECKER, Gonococcic bakteremia with gonococcic endocarditis and aortitis (*Amer. Heart Journ.*, déc. 1925).
SCHEDLER, Maligne Endocarditis (*D. med. Woch.*, 1893, n° 27).
SIEGHEM, *Zeit. f. kl. Med.*, 1898.
SIMMONDS, *Münch. med. Woch.*, 1909, p. 207.
RENDU et HALLÉ, *Soc. méd. hôp.*, 1897.
WILLIAM S. THAYER, *The Johns Hopkins hospital Reports*, XXIII, f. I, Baltimore. — *Arch. des mal. du cœur*, 1926, p. 634. — Studies on bacterial infective endocarditis.
VACK, Les méfaits de la blennorragie (*Arch. de méd. milit.*, 1907).
WASSERMANN, *Münch. med. Woch.*, 1901, p. 298.
WIDAL et FAURE-BEAULIEU, *Soc. méd. hôp. de Paris*, 1905.
ZIELER, Die gonorrhoischen Allgemein erkrankungen (*Med. Klinik*, 1912, t. VIII, p. 219).

DES RELATIONS THÉRAPEUTIQUES ENTÉRO-PULMONAIRES

LA LIPOMÉDICATION RECTALE

PAR

le Dr Lucien DREYFUS

Ancien chef de laboratoire à l'Hôtel-Dieu.

Les maladies de l'estomac et de l'intestin s'accompagnent souvent de manifestations pulmonaires, et de nombreux auteurs admettent des relations pathologiques directes entre les voies digestives et le poumon. Sevestre, Lesage, Macé et Simon ont signalé la fréquence des bronchopneumonies, Parrot et Hutinel, l'apoplexie pulmonaire par thrombose de l'artère pulmonaire dans les toxi-infections digestives des nourrissons. La congestion pulmonaire n'est pas rare dans la fièvre typhoïde, le début par une pneumonie est loin d'être exceptionnel chez l'enfant. On connaît les importants travaux de Calmette et Guérin (1), de Vallée (d'Alfort) qui donnent à la tuberculose pulmonaire une origine presque toujours intestinale. Vansteenberghe et Sonneville (2), étudiant, à l'instigation de Calmette, la pénétration des poussières minérales et des graisses à travers les parois du tube digestif, ont contribué à élucider cette question et Calmette, Vansteenberghe et Grysez (3), chez l'homme et chez les animaux, ont pu assigner une origine intestinale à la pneumonie et à d'autres affections phlegmasiques du poumon, bronchites capillaires ou broncho-pneumonies catarrhales. Pour ces auteurs, l'origine intestinale des pasteurelloses ne pourrait être mise en doute. Tous les chirurgiens savent qu'au cours des interventions sur les voies digestives les accidents pulmonaires sont une des grandes causes d'échec des opérations les mieux conduites (4). L'ensemble de tous ces faits confirme l'hypothèse émise dès 1653 par Jean Riolan sur l'existence de « relations pathologiques entéro-pulmonaires », hypothèse rappelée récemment par L. Binet et par Mélamet (5).

Ces relations pathologiques entéro-pulmonaires paraissent dues à la résorption par les lymphatiques de germes et de produits pathogènes qui viennent aboutir par l'intermédiaire du canal thoracique dans la sous-clavière gauche, puis directement au cœur droit et au poumon. Elles ne seraient pas dues à des troubles de l'innervation (pneumogastrique) ou de la circulation, ni au choix de l'anesthésique lorsqu'il s'agit de complications opératoires (6). Elles dépendraient de la pénétration directe de produits septiques dans les voies lymphatiques et dans le sang, pénétration qui, suivant Calmette et ses collaborateurs, s'effectue surtout facilement chez les jeunes enfants et chez les jeunes animaux.

La voie suivie ainsi par les germes pathogènes n'est d'ailleurs qu'une voie physiologique normale, celle que suivent les graisses lorsqu'elles ont été absorbées par l'intestin. Roger et Binet (7), étudiant la fonction lipolytique du poumon, ont montré que les corps gras arrivent directement à cet organe qui est placé sur leur trajet comme le foie l'est sur celui des autres substances alimentaires. Il a sur eux un pouvoir d'arrêt et de destruction. Gilbert et Jomier (8) avaient, dès 1905, trouvé des blocs graisseux dans le poumon des chiens et ultérieurement attiré l'attention sur la fonction graisseuse du poumon. Mais ce sont surtout les travaux de Roger et Binet qui ont établi la réalité de la lipopexie et de la lipodiérèse pulmonaires : les globules gras sont arrêtés dans les branches terminales de l'artère pulmonaire et dans les capillaires qui leur font suite. Ils y subissent une sorte de digestion intravasculaire en perdant leur contour circulaire que l'on voit se festonner pendant que l'on assiste à l'hypertrophie des cellules endothéliales des vaisseaux. Léon Binet et J. Loubry (9), injectant un liquide coloré dans les parois de l'estomac et de l'intestin, voient qu'il migre vers le poumon par la grande voie lymphatique et ensuite par le courant veineux sous-clavier et le cœur droit. Ils ont pu suivre la migration par le canal thoracique dans les minutes qui suivent la mort de l'animal.

Les « relations physiologiques entéro-pulmonaires » sont donc certaines. Elles concordent parfaitement avec ce que nous savons des « relations pathologiques entéro-pulmonaires » et les expliquent. Il était logique de penser que le traitement des affections pulmonaires devait s'inspirer des mêmes données, utiliser les mêmes voies, créer des « relations thérapeutiques entéro-pulmonaires », qui, s'appuyant sur les relations physiologiques entéro-pulmonaires, devaient être opposées aux relations pathologiques entéro-pulmonaires.

(1) *Ann. Inst. Past.*, octobre 1905, mai 1906.
(2) *Presse méd.*, 11 août 1906.
(3) *Presse méd.*, septembre 1906.
(4) RAZEMON, Complication pulmonaire après intervention sur l'estomac. Thèse de Lille, 1924.
(5) MÉLAMET, *Société de médecine de Paris*, 1927.
(6) *XXXIVe Cong. des chir. allem.*, 1905.
(7) *C. R. Ac. méd.*, 4 octobre 1921, p. 121.
(8) *C. R. Soc. biol.*, LIX, 1er juillet 1905 ; *Paris méd.*, 19 janvier 1924, t. XIV, p. 62.
(9) *C. R. Ac. méd.*, t. XCIV, no 42, 22 décembre 1925.

Mais l'introduction de médicaments dans les voies digestives par la bouche, si on les destine à une action pulmonaire, les expose à l'influence des sucs digestifs qui peuvent les transformer et à celle du foie qui peut les arrêter. Si l'on veut éviter ces causes d'affaiblissement possible des remèdes, il faut les introduire directement dans l'intestin au-dessous du point où les sucs digestifs font sentir leur action, et ce n'est possible évidemment que par le rectum. Or, le rectum absorbe parfaitement la plupart des poisons et des médicaments, souvent beaucoup mieux même que l'estomac. Le curare administré à certains animaux par la bouche ne provoque chez eux aucun accident, tandis qu'introduit par l'anus il les intoxique très rapidement.

E. Lesné et L. Dreyfus ont montré expérimentalement que l'adrénaline est à peu près dépourvue de toxicité par voie buccale alors que son introduction par voie rectale offre les mêmes dangers que son injection hypodermique. L'opium, la belladone, la strychnine en solution ont une action plus énergique en lavements que par la bouche.

Demarquay, Kœbner (1) ont montré que les bromures et les iodures sont très actifs lorsqu'ils sont absorbés directement par le gros intestin et que leur administration par voie rectale présente de nombreux avantages. On sait qu'il en est de même du chloral et parfois aussi de la quinine qui, chez les enfants, s'absorbe si bien par voie rectale (Briquet). Presque tous les médicaments peuvent être donnés ainsi : arsenic, mercure, salicylate de soude, antipyrine, etc. (2).

Le mode d'action des médicaments par la voie rectale et quelquefois même leur supériorité d'action, comme c'est le cas pour les alcaloïdes, ont été attribués au passage possible de ces substances dans la circulation générale sans qu'elles aient à subir l'action retardante et parfois empêchante du foie. Quoi qu'il en soit, il est possible d'éviter l'action du foie, comme Bouchard (3) l'a établi il y a fort longtemps, en administrant les médicaments mélangés avec des graisses, car celles-ci, absorbées directement par les chylifères, entrent dans le torrent circulatoire en évitant le foie. C'est ce qui les avait fait désigner par Bouchard comme excipients de choix des antiseptiques internes, tels que les naphtols, phénols, etc., auxquels la glande hépatique fait perdre avec une porportion notable de leur toxicité une partie de leur pouvoir antiseptique. Introduits ainsi par les chylifères, mélangés aux graisses et les accompagnant, les médicaments vont directement au poumon sans perdre leur valeur thérapeutique. Bouchard a montré en effet qu'en se sulfoconjuguant dans le foie, les naphtols, comme le phénol, perdent leur pouvoir antiseptique, beaucoup plus encore que leur toxicité. On pourrait, il est vrai, en vue de leur action antiseptique générale, les introduire dans le tissu cellulaire, mais si l'on veut utiliser la voie gastro-intestinale il faut, pour éviter le foie, les incorporer à de l'huile ou à des corps gras qui les feront pénétrer dans le sang directement par les lymphatiques. Or, le gros intestin et le rectum absorbent les graisses, ainsi que Bouisson l'a établi dans son *Etude sur le chyle* dès 1844. Les matières grasses neutres pénètrent dans les lymphatiques de l'intestin (Haller). Chez le chien, du lait administré dans le rectum est retrouvé dans les lymphatiques du gros intestin et dans le canal thoracique. Pour Longet, l'absorption des graisses par le gros intestin ne fait pas de doute : on retrouve dans l'organisme, avec leurs caractères propres, les graisses introduites. Munck a en outre montré que les graisses sont d'autant plus vite absorbées que leur point de fusibilité est plus bas. Quant au mécanisme même de cette absorption, il reste encore des plus discutés et nous n'y insisterons pas ici.

Pour faire pénétrer les médicaments directement dans le sang sans passer par le foie, il faut les combiner aux graisses. On peut utiliser pour l'absorption de ces graisses médicamenteuses la voie rectale, puisque les médicaments introduits par le rectum gardent leur activité et que le rectum absorbe les graisses. Mais la combinaison des médicaments avec les graisses présente encore d'autres avantages : elle enlève aux poisons une partie de leur causticité et de leur toxicité. La causticité est précisément l'un des principaux inconvénients de certains antiseptiques internes très actifs. Le mélange avec les graisses l'atténue notablement.

Soulier (4) admet que les médicaments sont dissous dans un corps gras, comme ils le seraient dans n'importe quel liquide, mais, au point de vue de la causticité, le résultat est tout à fait différent. Il ne s'agit plus d'une action moindre par simple dilution, mais d'un véritable enveloppement de chaque molécule par une atmosphère de graisse protectrice. Les propriétés irritantes sont

(1) *Schmidt's Jahr.*, 1890, t. CCXXV, p. 127, et *Cent. bl. f. kl. Med.*, 1890, p. 258.

(2) Mais on sait que les sérums thérapeutiques sont inactifs par voie rectale. On connaît également les inconvénients des lavements acides. Les acides introduits dans le gros intestin sont très toxiques.

(3) *Thér. mal. int.*, 1889, p. 326.

(4) Traité de thérapeutique.

beaucoup plus atténuées que ne le laisserait supposer le titre de la solution. Ainsi les pommades phéniquées, les huiles et même la glycérine phéniquées sont faiblement irritantes ou ne le sont même pas du tout, tandis que des solutions équivalentes hydro-alcooliques bien moins concentrées irritent fortement la peau. Cette atténuation semble se poursuivre même après absorption, comme si le corps irritant était absorbé et circulait dans l'organisme en mélange intime avec le corps gras.

Quant à la toxicité, Chapuis (1) a montré qu'il ne s'agit pas seulement d'une diminution de l'action irritante ou caustique des poisons par leur mélange avec les corps gras, mais, comme il l'a vu surtout pour l'arsenic, d'un véritable retard dans l'apparition des phénomènes toxiques, que l'élimination des poisons était plus rapide, que les altérations organiques et les symptômes habituels des empoisonnements manquaient.

Les avantages que présente l'administration des médicaments en solution dans l'huile ou les corps gras a incité à les injecter sous cette forme dans le tissu cellulaire sous-cutané, dans les muscles et même dans les veines. Des tentatives d'injections intraveineuses ont en effet été faites en Allemagne sous le nom d'*Emulsionstherapie* par Mansfeld (2). Mais les recherches ne paraissent pas avoir été continuées et le procédé ne semble pas sans inconvénients. D'ailleurs, l'injection intraveineuse, quelle qu'elle soit, doit rester un procédé d'urgence ou d'exception.

Les injections d'huile dans le tissu cellulaire ont été bien étudiées récemment par MM. Léon et Henri Binet (3). Ils ont établi que l'huile divisée en gouttelettes subit une sorte d'enkystement prolongé dans une véritable capsule histologique et qu'une substance dissoute dans l'huile peut, tantôt rester à la place où elle a été injectée, alors que l'huile disparaît progressivement, tantôt au contraire être résorbée plus rapidement que l'huile qui l'accompagne. L'huile en tout cas n'entre pas immédiatement avec le médicament dans la circulation. Elle est attaquée surtout par des éléments mononucléaires et subit une saponification. Elle ne disparaît souvent qu'au bout de plusieurs mois.

Il est donc préférable d'avoir recours à la voie rectale. C'est ce qu'a fait empiriquement autrefois Tallichet (de Roanne) pour le traitement de la tuberculose pulmonaire par les lavements créosotés. Cette méthode des lavements créosotés a été reprise plus récemment par Schoull (4), puis par L. Weiller (5) dans la prévention et le traitement des manifestations pulmonaires du pneumocoque, que celles-ci soient primitives ou consécutives à des maladies infectieuses ou des opérations chirurgicales. Les résultats très remarquables obtenus par ces auteurs nous paraissent dus au mélange de la créosote, antiseptique utilisé par eux avec les graisses du lait (4 p. 100 environ), celles-ci jouant le rôle vecteur et protecteur que nous leur avons assigné.

Nombreux sont les antiseptiques susceptibles, à notre avis, d'être utilisés pour la lipothérapie rectale des affections pulmonaires. Gübler insistait jadis sur une loi de physiologie thérapeutique d'après laquelle l'élimination des essences se fait surtout par les voies respiratoires et par la peau, celle des résines par les reins. Le terpinol, l'eucalyptol, le goménol, qui s'éliminent par la surface respiratoire et par les bronches, conviendraient dans les bronchites chroniques. Cependant l'antiseptique de choix nous paraît être la créosote utilisée aux doses classiques. Elle nous a donné de bons résultats. Comme Weiller (5), et avec un égal succès, nous l'avons utilisée à titre préventif au cours d'opérations chirurgicales sur les voies digestives et au cours de la grippe chez l'adulte.

Mais il nous semble que le choix de l'excipient graisseux est également très important. Pour la créosote, qui même en combinaison graisseuse reste irritante lorsque la dilution n'est pas suffisante, nous avons eu recours au lait. Mais lorsque le médicament utilisé n'est pas caustique, ou que la dose en est faible, on peut recourir soit à des suppositoires, soit, d'une façon préférable, à des injections rectales de petit volume : 10 à 20 centimètres cubes par exemple, dont les malades apprécient la commodité. Il faut alors s'adresser à des graisses dont le point de fusion soit très bas, c'est-à-dire inférieur à la température du corps. Les recherches d'Archinek ont montré qu'elles sont résorbées en ne laissant qu'un très faible déchet. D'autre part, il résulte des remarquables recherches de Binet que les huiles animales se résorbent, tout au moins dans les muscles, plus vite que les huiles végétales. Avec Georges Rosenthal, nous expérimentons actuellement l'huile de cheval sur laquelle les travaux de Huerre (6) ont attiré récemment l'attention et qui paraît différente des

(1) Thèse de Lyon, 1879.
(2) Emulsionstherapie (*Wien. kl. Wochenschr.*, 1918, n° 28).
(3) *Presse méd.*, 9 juillet 1927, n° 55, p. 865.

(4) SCHOULL, Imprégnation créosotée, 1891 (prix Desportes, 1899) (*Quinz. méd.*, 14 septembre 1920 ; *Cour. méd.*, 11 décembre 1919).
(5) L. WEILLER, *C. R. Ac. méd.*, 5 novembre 1918, et *C. R. Ac. méd.*, 20 novembre 1927 ; *Cour. méd.*, 18 octobre 1925, n° 93.
(6) *Bull. Soc. thér.*, t. XXX, p. 281, 9 décembre 1925.

matières grasses, graisses et huiles actuellement inscrites au Codex. Elle serait exempte de cholestérine ou n'en contiendrait que des traces et son point de fusion est très inférieur à la température du corps. Le résultat de ces expériences sera publié ultérieurement.

Pour le moment, nous avons voulu attirer l'attention sur la possibilité de relations thérapeutiques directes entre l'intestin et le poumon. Ces relations thérapeutiques, qui s'appuient sur l'étude des relations physiologiques entéro-pulmonaires, doivent être opposées aux relations pathologiques entéro-pulmonaires dont on connaît la fréquence et la gravité. Les médicaments introduits par la voie rectale en combinaison graisseuse paraissent arriver au poumon beaucoup mieux que lorsqu'ils sont introduits par la bouche.

LES ENTÉROLITHES FIGURÉS MÉDICAMENTEUX

PAR

le Dr J. MATIGNON

Médecin consultant à Châtel-Guyon.

Certains calculs intestinaux peuvent être produits par des médicaments non dissociés, concrétés sous forme de pierres plus ou moins volumineuses : *amorphes*, ce sont des masses calcaires ayant l'aspect des entérolithes vrais ; *figurés*, ils se présentent comme des petits disques plus ou moins épais, plus ou moins lisses, tout à fait caractéristiques.

La littérature médicale, assez pauvre à leur sujet, pourrait faire supposer qu'ils sont des raretés. Je les crois assez fréquents. Mais, ou bien, le plus souvent, ils passent inaperçus, ou bien ils sont observés dans la clientèle et les observations n'en sont pas consignées.

En peu de temps, j'ai pu en recueillir trois cas. L'un m'est personnel. Un autre provient de la Clinique entérologique du professeur Carnot, à Baujon, et le troisième m'a été communiqué, quelques jours avant sa mort, par mon regretté maître et ami Arnozan, de Bordeaux.

OBSERVATION I. — Mme B... est une émotive, aérophage, avec tendances à l'obésité et léger basedowisme. Je l'ai soignée, accidentellement, en 1922 et 1923, pour son aérophagie et son embonpoint. Elle perdit à peu près complètement l'habitude d'avaler de l'air, diminua de poids et surtout de volume.

Je la revis en juin 1924. Elle avait, depuis quelques mois, maigri de 12 kilogrammes, souffert d'accidents étiquetés hépatiques et vésicaux (urines troubles, miction un peu pénible). Elle se plaint, maintenant, de souffrir toujours, peu ou prou, de son côté droit et de son foie ; la région lui semble dure, tendue et les secousses de l'auto et du train y ont une répercussion douloureuse. Elle est en outre très constipée (ce qu'elle n'était pas jadis) et, depuis un mois, doit prendre tous les jours des cachets de magnésie calcinée. Les efforts d'expulsion sont souvent pénibles, les selles dures, laborieuses, parfois douloureuses. *Depuis quinze jours, il lui semble que ses évacuations s'accompagnent d'un bruit, comparable au choc de petites pierres sur les parois de la cuvette des water-closets.*

L'abdomen est un peu distendu par des gaz et sensible dans son ensemble, mais particulièrement dans la région du cæcum ; celui-ci est gros, dur et douloureux à la palpation, ainsi qu'une portion du transverse. La vésicule biliaire semble normale.

Très intrigué par les « bruits de pierres tombant dans la cuvette », je priai la malade de bien examiner ses selles quotidiennes. Au bout de vingt-quatre heures, elle me porta les «cailloux qu'elle venait de rendre»: deux avaient la forme de disques d'un centimètre de diamètre sur 2 millimètres et demi d'épaisseur, de couleur marron clair, de la consistance de la pierre, pesant respectivement 1gr,60 à 1gr,70 ; le troisième semblait fait d'un fragment de disque, mais dont les angles avaient été émoussés par le frottement. L'examen chimique concluait à une concrétion magnésienne, renfermant un peu de carbonate et teinté par les pigments normaux des selles.

La sensibilité du cæcum pouvait être imputable à des phénomènes d'irritation en relation avec la présence dans cet organe de calculs magnésiens. La malade fut aussitôt soumise à un traitement par bains minéraux avec applications de cataplasmes de boues très chauds, à la belladone, et à de petits lavements très chauds d'eau minérale, conservés une demi-heure.

Pendant une semaine environ, la malade évacua tous les jours trois ou quatre pierres en forme de disque, et des fragments. J'ai recueilli ainsi vingt-six disques et une très grande quantité de fragments, de la dimension d'un petit haricot à celle d'une tête d'épingle. Tous ces fragments ont leurs angles émoussés; certains sont amincis, réduits à l'état de feuilles, indice de leur long séjour dans l'intestin et des frottements qu'ils ont subis. Le poids de tous ces entérolithes était de 50 grammes environ. Les disques les plus réguliers, les plus épais et partant les plus récents, pesaient de 1gr,50 à 1gr,70, c'est-à-dire un poids égal ou un peu supérieur à celui des cachets (le pharmacien m'écrivit que les cachets continrent d'abord 1 gramme puis 1gr,50 de magnésie).

Après une douzaine de jours de traitement, les selles commencèrent à se régulariser ; le ventre était moins dur et moins sensible. Au départ de la station, le cæcum était à peine douloureux, encore un peu gros, mais souple.

OBS. II (Clinique de M. Carnot). — Mme D..., cinquante-huit ans, concierge, souffre depuis douze ans de douleurs étiquetées névralgies intercostales gauches. En mai 1926, elle aurait eu des coliques hépatiques, avec vomissements bilieux. Mise en traitement pour une longue période avec de l'huile de Harlem et des cachets dont elle ne peut fournir la composition. Or, depuis qu'elle absorbe ces cachets, elle rend régulièrement par l'anus des concrétions calcaires, en forme de disques, de 1 centimètre environ de diamètre. Leur expulsion est toujours précédée de douleurs assez vives dans l'hypocondre gauche.

Il lui semble qu'elle « sent courir ces disques dans ses reins et son côté gauche ». Cette impression a persisté un mois environ après l'expulsion des derniers calculs.

La majorité de ces calculs sont plats, réguliers, de 2 millimètres d'épaisseur. Beaucoup paraissent usés par le frottement. Nombre d'entre eux ont été brisés et les fragments, de dimension très variable, sont tous polis et usés par le frottement. Dans la boîte que nous présente la malade, il y a une centaine de pastilles et quantité de fragments de toutes dimensions. Ces calculs sont formés de chaux et de magnésie.

OBS. III (Professeur Arnozan). — Mme S..., âgée d'une quarantaine d'années, emphysémateuse, arthritique, mère de trois ou quatre enfants, vint un jour se plaindre à moi de certains phénomènes douloureux qui me firent supposer des coliques hépatiques — ce qui était du reste une erreur. Il s'agissait simplement de douleurs gastralgiques.

A la suite de différents traitements, assez inefficaces, je lui prescrivis des cachets contenant :

Craie et magnésie	āā	0gr,20
Poudre de belladone		0gr,01

Elle en prit quelques-uns et, au bout de cinq à six jours, vint me voir, me rapportant triomphalement une petite pierre, très régulièrement arrondie, et qu'elle croyait être un calcul hépatique. Elle en rendit ainsi plusieurs, en nombre presque égal — sinon égal — à celui des cachets qu'elle avait pris.

Il s'agissait simplement de concrétions magnésiennes et calcaires, ainsi que l'a démontré l'analyse (1).

Le plus souvent, ces concrétions sont formées de magnésie ; de magnésie et de soufre ; exceptionnellement, de soufre (Tapret), de salol ou de bismuth.

Étiologie : comment une poudre, comme la magnésie, la chaux, peut-elle se transformer en un corps dur, de forme déterminée, malgré les mouvements de brassage de l'estomac et le passage au travers de la filière pylorique ?

Des expériences de laboratoire montrent que la magnésie ne peut se concréter qu'en milieu alcalin. Nous savons, d'autre part, que la magnésie est facilement attaquée par l'eau légèrement aiguisée d'HCl par exemple. Une première conclusion s'impose : *la concrétion ne peut se produire que si le liquide gastrique est dépourvu d'acidité.*

Il faut, en outre, qu'il n'y ait pas déchirure de l'enveloppe de pain azyme dans l'estomac : imbibée de liquide, elle se rétracte légèrement sur son contenu, dont elle facilite la traversée pylorique. Dans le duodénum, la poudre se trouve en contact avec un liquide franchement alcalin et son durcissement commence. La capsule amidonnée peut disparaître : la magnésie est déjà prise et ira durcissant, dans son parcours intestinal.

Avec des cachets formés de MgO et de CaO, la prise pourrait se faire dans l'estomac, si celui-ci est dépourvu d'acidité : les expériences de Sainte-Claire-Deville nous ont montré que, au contact de l'eau, magnésie et chaux durcissent très vite, forment un ciment.

Forme : ce sont ordinairement des disques de 1 centimètre de diamètre sur 2 millimètres et demi d'épaisseur. Leur surface est plus ou moins lisse. Beaucoup sont usés, polis, les angles des rebords émoussés. Certains sont, par brassage et polissage, amenés à un état de minceur extrême. Beaucoup se sont fragmentés et les débris, lentement usés, prennent l'aspect de petits fragments de gravier, de dimensions très variables. Leur teinte est toujours la même, marron clair, mais, si on les brise, l'intérieur est blanc. Il n'est pas rare de voir ces calculs avoir un poids supérieur à celui de la matière que contenait le cachet. Beaucoup des pastilles rendues par ma malade pesaient 1gr,70, alors que les cachets étaient dosés à 1gr,50 : l'augmentation de poids était due à la fixation, au cours du transit intestinal, d'un peu de chaux et d'éléments de la bile.

Certains de ces entérolithes ne font que traverser l'intestin ; d'autres y séjournent un certain temps. Solon (thèse de Paris, 1901) cite le cas d'un malade qui rendait des pastilles de magnésie, vingt-quatre heures après l'absorption des cachets. Langenhagen (*Journ. des Praticiens*, 1901) a rapporté un cas identique. Son malade rendit 300 entérolithes dans l'année. Il suffisait qu'il arrêtât, un jour, de prendre son cachet de magnésie, pour voir disparaître la pastille quotidienne des selles.

D'autres entérolithes séjournent, un certain temps, dans l'intestin. La malade d'Arnozan remarqua des pierres dans ses selles, cinq ou six jours après la prise de ses premiers cachets. Chez ma malade, ce n'est qu'après quinze jours d'ingestion quotidienne de cachets que son attention est attirée par les bruits produits par les entérolithes tombant dans la cuvette des cabinets. Et il doit même se faire des accumulations d'entérolithes, puisque nous voyons, dans deux de nos observations, l'évacuation de pierres persister une semaine après la suppression des cachets.

Mais l'aspect même de ces entérolithes, usés, polis, réduits à l'état de petits fragments à sur-

(1) P. CARNOT et FROMENT ont vu récemment, à la Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu, une femme qui avait rendu, coup sur coup, quatre entérolithes volumineux, avec facettes se correspondant, ayant, comme forme et comme couleurs, l'aspect de gros calculs biliaires éliminés par fistule cystico-colique. Ces entérolithes étaient fortement opaques aux rayons X, et composés, à l'analyse chimique, de bismuth et de chaux, tassés comme des comprimés arrondis dans le remarquable pilulier qu'est le cæco-côlon. D'autres calculs de même type s'observaient encore en place dans le colon et dans le cæcum.

face lisse après leur broiement, est la preuve d'un séjour assez prolongé dans l'intestin.

Le cæcum me paraît l'organe le plus indiqué pour que se puisse faire ce travail d'usure, et il semble que, chez ma malade, les accidents typhliques soient imputables à la présence de ces corps étrangers très durs dans le cul-de-sac intestinal.

Il n'y a pas de symptomatologie propre à ces calculs. Le diagnostic erre, jusqu'au moment de la constatation des entérolithes.

La thérapeutique en est des plus simples : la suppression des cachets. Mais nous devons y trouver un enseignement : il semble que la cause principale réside dans l'absence d'acidité du suc gastrique. Donner la magnésie en poudre, sous forme de lait de magnésie ou en cachets, n'a pas d'importance : les concrétions magnésiennes se produiront quand même, si le suc gastrique manque d'acidité. Pourquoi ne pas faire absorber le produit avec un liquide légèrement acide?

QUELQUES CONSIDÉRATIONS SUR LES ACCIDENTS DES RAYONS X TRAITÉS PAR LE RADIUM

PAR

le Dr **SORET** (du Havre).

Spécialisé dans la pratique de la radiologie dès la découverte de Röntgen, j'ai constaté mes premières lésions vers 1910, sous forme de kératomes qui plus tard s'ulcérèrent, mais qui ne présentèrent aucun caractère de gravité jusqu'en 1914, époque à laquelle je dus faire faire l'exérèse d'un épithélioma de la main gauche, quelques mois avant la guerre.

Les accidents de la main droite survinrent progressivement et d'une façon continue quelque temps après, allant en s'accentuant. En 1921, quelques verrues furent traitées par des applications de radium. qui, apparemment, produisirent un excellent résultat.

Plusieurs années s'écoulèrent sans grand dommage apparent, lorsqu'en mars 1923, des ulcérations nécessitèrent l'ablation de l'index droit et d'une partie du métacarpien correspondant. Mais les accidents recommencèrent de nouveau et, en décembre 1923, le Dr Cunéo dut pour la seconde fois intervenir et faire l'amputation de la main droite.

Bientôt, des ulcérations se produisirent à la main gauche, particulièrement aux points qui avaient été soumis à la radiumthérapie : on fit ensuite de l'héliothérapie, puis de l'actinothérapie sous forme d'effluves de haute fréquence : résultat nul ; on pourrait même croire qu'aux accidents radiodermiques se sont superposés des accidents héliodermiques et actinodermiques.

En résumé, un temps précieux fut perdu dans l'application des diverses radiations spectrales : en fin de compte, j'eus recours aux soins du professeur Bordier, de Lyon, qui à trois reprises, en 1927, pratiqua sur mon unique main gauche sa méthode dediathermie, application des belles découvertes de d'Arsonval. Le Dr Bordier a obtenu sur cette main si compromise une guérison parfaite de trois doigts, *mais les points traités préalablement par le radium* sont devenus le siège d'une prolifération de nature nettement cancéreuse, épithélioma à marche rapide ; l'amputation partielle n'était plus possible, et le 1er mars 1928, le Dr Olivier, chirurgien-chef de l'hôpital Saint-Joseph de Lyon, dut procéder sans retard à l'amputation de ma main.

De toutes ces observations, je crois pouvoir, en attirant l'attention de tous ceux qui manient les radiations de Röntgen, exprimer les conclusions suivantes :

1° La diathermothérapie et diathermo-coagulation constituent, telles que les pratique le professeur Bordier, la méthode de choix pour guérir ces accidents redoutables, à une condition, c'est que les points qui ont subi les attaques du mal soient traités le plus tôt possible et que le radiologiste blessé cesse la pratique de la radiologie.

2° Je considère que le radium ne représente pas, dans ses vibrations de si faible longueur d'onde, l'élément capable d'apporter aucune amélioration, au contraire, aux accidents produits.

3° Les radiations ultra-violettes sont déjà elles-mêmes d'une longueur d'onde beaucoup trop courte, et elles peuvent présenter de très sérieux dangers dont il faut se méfier, surtout maintenant où leur usage semble se vulgariser...

4° J'appelle enfin l'attention des biologistes sur la durée d'inaction apparente des radiations suivant leur longueur d'onde, inaction qui constitue une période de latence pouvant atteindre plusieurs années.

Mes derniers accidents, qui ont abouti à l'amputation des deux mains, sont bien certainement liés aux applications du radium qui remontent à sept ans.

ACTUALITÉS MÉDICALES

L'épreuve de l'histamine.

Des méthodes nombreuses et diverses ont été, ces années dernières, préconisées dans le but de perfectionner le chimisme gastrique et d'en rendre les résultats plus exacts. CADE et MILHAUD (*Archives des maladies de l'appareil digestif et des maladies de la nutrition*, février 1928) apportent une importante contribution à l'étude de l'épreuve de l'histamine que Carnot, Koskowski et Libert ont fait connaître, il y a quelques années.

Pour ces auteurs, l'épreuve de l'histamine peut constituer un utile moyen d'exploration clinique dans les états dyspeptiques, et notamment pour le diagnostic des ulcères gastriques ou du duodénum et du cancer de l'estomac.

Après injection d'histamine, l'apparition rapide d'une sécrétion abondante, (150 centimètres cubes à 200 centimètres cubes), et à courbe régulière riche en acide chlorhydrique libre (3 p. 100), constituera un appoint important en faveur du diagnostic d'ulcère.

Au contraire, si l'injection n'est suivie que d'une sécrétion peu abondante, lente à se produire, ne renfermant pas d'acide chlorhydrique libre, ou seulement des traces, on pensera fortement au cancer.

Naturellement, les résultats de l'épreuve devront être sévèrement confrontés avec les données de l'examen clinique. Les auteurs se demandent si ce procédé est supérieur aux autres moyens d'étude de la sécrétion gastrique ; ils pensent que les chiffres fournis avec les divers repas d'épreuve soit toujours inférieurs à ceux que donne l'histamine dans l'ulcère.

Malgré les quelques inconvénients protéiques que présente le procédé (réactions générales et locales après la piqûre), l'épreuve de l'histamine sera mise en œuvre avec le plus grand profit dans nombre de cas litigieux susceptibles d'une importante sanction thérapeutique.

P. BLAMOUTIER.

Accès d'apnée avec cyanose et mort apparente chez le nourrisson.

Les crises de cyanose avec arrêt de la respiration s'observent surtout chez les prématurés et les débiles. L'accès d'apnée avec cyanose et mort apparente chez le nourrisson né à terme, présentant un poids normal et apparemment sain, a été observé et décrit par Marfan qui en rapporte une seule observation. GARDÈRE (*Le Journal de médecine de Lyon*, 20 février 1928) a pu en recueillir deux observations analogues.

La symptomatologie se caractérise par l'arrêt brusque des mouvements respiratoires, la persistance des pulsations cardiaques affaiblies et ralenties; un état complet de résolution musculaire et une cyanose rapidement progressive.

La durée de l'accès varie de quelques secondes à deux ou trois minutes. Il se termine par la reprise des mouvements respiratoires soit spontanément, soit à la suite de manœuvres de respiration artificielle. Les accès peuvent se répéter un grand nombre de fois, à intervalle rapproché et disparaître définitivement ; dans d'autres cas, l'accès se termine par la mort rapide.

L'absence de phénomènes spasmodiques ou convulsifs permet de distinguer l'accès d'apnée du laryngospasme, de la tétanie, des convulsions. Les vérifications anatomiques ont montré qu'il n'existait pas de lésion cardiaque ni d'hypertrophie du thymus.

La défaillance transitoire des centres respiratoires semble la plus satisfaisante des explications pathogéniques jusqu'ici proposées ; elle était, dans l'observation de Marfan, vraisemblablement sous l'influence de l'hérédo-syphilis.

Le traitement consiste dans les mouvements de respiration artificielle, l'emploi des stimulants et le traitement de l'hérédo-syphilis lorsqu'on peut la soupçonner.

P. BLAMOUTIER.

Recherches expérimentales sur les injections huileuses dans le tissu sous-cutané.

L'injection d'huile sous la peau pose d'intéressants problèmes pour le biologiste. LÉON et HENRI BINET (*Revue de médecine*, 1927, n° 9) font un exposé détaillé des travaux qu'ils ont effectués sur ce sujet par la méthode expérimentale avec l'aide des techniques physiologiques, histologiques et chimiques.

Pour ces auteurs, l'huile injectée sous la peau ne se résorbe que lentement, au bout de plusieurs mois. Cette résorption est moins lente pour certaines huiles animales (huile de cheval) que pour les huiles végétales (huiles d'olive, d'œillette, d'arachide).

La résorption de l'huile se fait après une réaction histologique très marquée. Le plus souvent, on enregistre un enkystement des gouttelettes huileuses et, dans les parois de ces kystes, on voit des cellules mononucléées qui semblent jouer un rôle actif.

Cette réaction histologique s'accompagne de modifications chimiques de l'huile, qui s'acidifie considérablement. On peut ainsi parler d'une digestion locale de l'huile, avec mise en liberté d'acides gras.

Les substances ajoutées à l'huile se résorbent avec une allure qui leur est propre :

1° L'huile peut se résorber totalement, alors que la substance annexée persiste *in situ*, même si elle s'y trouvait dissoute antérieurement ;

2° La substance dissoute peut se résorber très vite, en quelques heures (camphre), en quelques jours (iodoforme), alors que l'huile ne se résorbe que lentement ;

3° Une substance combinée à l'huile (iode) n'est mise en liberté qu'au fur et à mesure de l'attaque de l'huile ;

4° Une substance annexée à l'huile ne doit pas être capable de se combiner avec l'acide gras formé au cours de la résorption de l'huile ; certains sels de bismuth peuvent ainsi donner naissance à des savons qui ne se résorbent pas.

P. BLAMOUTIER.

La cause de la mort du fœtus dans 144 cas.

Le Congrès des recherches médicales pratiques étudie dans une plaquette très intéressante (*Medical Research Council* by Palmer O. B E., 1928), les causes de mort dans 144 cas.

Dans 39 cas d'abord le fœtus était macéré ; dans 99 cas il était mort sans macération, et dans 6 cas le produit de la naissance respira quelques secondes ou quelques heures.

Parmi les fœtus macérés, 14, soit 35,9 p. 100, ont été reconnus syphilitiques par identification du tréponème dans les tissus. Parmi les 25 restant, 11 peuvent être attribués à une toxémie maternelle au moment de la grossesse, en particulier à l'albuminurie. Dans un cas, la macération paraît due à un trouble cardiaque maternel. Dans un autre cas, il s'agit probablement d'une malfor-

mation fœtale. Dans les 12 autres cas, la cause est douteuse, mais en réalité, une fois seulement il a été possible d'éliminer l'albuminurie.

Sur les 99 mort-nés non macérés il a été possible par autopsie d'affirmer 91 fois l'asphyxie. Dans 55 cas l'asphyxie seule a pu être décelée, tandis que sept fois il y avait des hémorragies dure-mériennes, insuffisantes du reste à expliquer à elles seules la mort. Dans 3 cas l'asphyxie remontait avant la rupture de la poche des eaux. Dans 73 p. 100 des observations, l'asphyxie était certainement la cause ultime de la mort. C'est donc ce facteur qui a été la cause la plus fréquente de mort.

Si au lieu de chercher la cause ultime on s'attache à l'étiologie efficiente, on constate que, sur 99 cas, une maladie maternelle a été à l'origine des troubles 26 fois, une malformation fœtale ou une maladie dans 3 cas, un accident de travail dans 70 cas.

Parmi les six enfants qui ont respiré après l'accouchement, quatre fois l'asphyxie était évidente à l'autopsie ; deux fois, il existait des hémorragies intracraniennes témoignant d'une augmentation de pression au niveau de la tête. La recherche du tréponème a été faite dans tous les cas de macération ; elle a donné un pourcentage de cas positifs de 35,9 p. 100. Dans les cas de fœtus non macérés, le tréponème n'a été rencontré qu'une fois. Dans tous les cas où le tréponème a été constaté, la zone de réserve calcaire du cartilage de conjugaison était particulièrement profonde ; il n'y avait aucune anomalie dans les autres cas.

L'examen histologique du placenta montra dans 99 cas qu'il n'existait aucune altération révélatrice d'une affection maternelle quelconque.

MÉRIGOT DE TREIGNY.

Crises gastriques tabétiformes et zona. Gastro-radiculite.

Il est parfois très difficile d'établir un diagnostic précoce entre les crises gastriques du tabes et les affections organiques de l'estomac. Ce n'est que par un examen neurologique très poussé qu'un peu de précision peut se faire, et c'est à ce titre que les observations du Dr Carlos BONORINO UDAONDO (*Prensa medica Argentina*, février 1928) présente de l'intérêt.

La première observation a trait à un homme de quarante-six ans, ancien syphilitique mal soigné qui depuis un an présentait des crises gastriques sans horaire fixe s'accompagnant de sécrétion acide de l'estomac et se répétant presque chaque mois. Lors d'une de ces crises il eut une attaque typique de zona thoracique. On constatait de plus la présence d'une anisocorie avec réflexes normaux, une tension normale et un cœur de limites normales donnant à l'auscultation une légère accentuation du second bruit aortique. L'examen de l'estomac ne révélait rien de spécial à la palpation ni à la radioscopie. La réaction de Wassermann était positive. La seconde observation est celle d'un homme de trente-sept ans atteint en 1921 d'un chancre syphilitique et dont la femme eut à la suite trois fausses couches ; le début de l'affection gastrique fut marqué par des douleurs sans horaire particulier, accompagnées de douleurs dans l'épaule et de vomissements très pénibles. Le traitement gastrique avait eu peu d'influence sur la marche de son affection. On constatait d'autre part la présence d'une anisocorie et d'une parésie de l'iris ; de l'aortite et une augmentation de la tension artérielle. La radiographie ne permettait aucune constatation anormale au niveau de l'estomac et la formule du chimisme gastrique était hypoacide. Lymphocytose rachidienne et réaction de Wassermann positive dans le sang.

Les deux cas rapportés par l'auteur sont absolument identiques et peuvent, semble-t-il, être rapportés à une gastro-radiculite, diagnostic qui fut du reste confirmé par l'évolution et le traitement ultérieur du malade.

Dans les deux cas, en effet, des injections de cyanure et d'iodo-bismuthate de quinine amenèrent la guérison du malade.

MÉRIGOT DE TREIGNY.

Traitement de l'asthme anaphylactique par les injections intradermiques de peptone.

Le Dr SANTIAGO GREZZI rapporte dans les *Annales de la Faculté de médecine de Montevideo* (octobre 1927) ses essais de traitement d'asthme anaphylactique par les injections intradermiques de peptone suivant la méthode de MM. Pasteur Vallery-Radot et Pierre Blamoutier.

Il a traité 7 asthmatiques : dans 6 cas il y avait coexistence ou alternance d'asthme avec de l'eczéma ou de l'urticaire.

La peptone employée a été, comme le conseillent Pasteur Vallery-Radot et Blamoutier, une peptone à 50 p. 100 et les doses ont été de 1 dixième à 5 dixièmes de centimètre cube. Les injections ont été faites trois fois par semaine. L'auteur a fait une série de 20 injections dans 6 cas. Un malade a reçu 45 injections avant d'obtenir un résultat satisfaisant. Sur 7 cas, l'auteur a enregistré 6 succès.

Il a noté que, quand on avait fait une première injection intradermique à un urticarien, on observait une augmentation de l'éruption avec disparition du prurit dans les minutes suivantes. Ce phénomène, d'après lui, doit être en relation avec le choc colloïdoclasique produit par la peptone.

P. BLAMOUTIER.

Les rapports de l'herpès zoster et de la varicelle.

Cette question, qui est encore actuellement très discutée, a été de la part du professeur PARDO CASTELLO (*Anales de la Facultad de medicina y de pharmacia*, décembre 1927) l'objet d'un article très documenté dont les conclusions sont les suivantes :

Les deux théories en présence, unité ou dualité des deux affections, n'ont ni l'une ni l'autre de preuves irréfutables à mettre en avant. Les preuves ou soi-disant preuves cliniques sont sujettes à caution et les expériences de laboratoire ont donné des résultats contradictoires. Les inoculations de contenu des lésions de varicelle à la cornée du lapin ont été constamment négatives, tandis que l'inoculation des vésicules herpétiques dans les mêmes conditions donne lieu à des manifestations pathologiques caractéristiques. Dans le cas de l'auteur, l'inoculation du contenu d'une vésicule de varicelle a donné lieu chez le lapin à une kératite, mais avec un retard qui prouve tout au moins une atténuation du virus, mais au point de vue clinique il paraissait s'agir plutôt de généralisation d'herpès que de lésions de varicelle. Dans la majorité des cas cliniques, les malades atteints d'herpès zoster n'ont pas donné lieu autour d'eux à des éclosions de varicelle.

MÉRIGOT DE TREIGNY.

Le Gérant : J.-B. BAILLIÈRE

5760-28. — CORBEIL. IMPRIMERIE CRÉTÉ.

REVUE ANNUELLE

LA PHARMACOLOGIE EN 1928 (1)

PAR

M. TIFFENEAU

I. — Livres et manuels.

Le *Handbuch der experimentelle Pharmakologie* est en voie d'achèvement ; après la mort du professeur Heffter, seuls les tomes I et II, parus de 1920 à 1924, étaient achevés. La direction de l'ouvrage fut alors confiée au savant pharmacologue de Gœttingue, le professeur Heubner, et la première partie du tome III put paraître en 1927. Ce volume de 620 pages comprend, outre les généralités sur les actions osmotiques et sur les ions hydrogène et oxhydryle, des articles très détaillés sur les principaux métalloïdes : Halogènes, par Burgi ; Soufre, par Heubner ; Sélénium et tellure, par Pohl ; Acides chlorhydrique, sulfureux et borique, par Rost ; Arsenic et ses dérivés, par Heffter ; Antimoine, par Wieland ; Alcalis et alcalino-terreux, par Heubner. Deux articles sont en outre consacrés aux substances difficilement résorbables et aux sucres par Pohl et Heymann. Il ne manque plus pour achever cet important ouvrage, que la deuxième partie du tome III, qui comprendra l'étude des divers métaux et de leurs dérivés.

Le *Traité de physiologie* du professeur Roger a commencé de paraître chez Masson. Il comporte jusqu'à présent quatre volumes (tomes III, IV, VII et XI), dont quelques-uns traitent des questions de pharmacologie ; tome III : Sécrétion biliaire, par Chiray et Pavel ; Sécrétion urinaire, par Rathery ; — tome IV : Glandes à sécrétion interne, pancréas et insuline, par Hédon ; Surrénale, par Tournade ; Thyroïde, par Garnier ; — tome VII : Immunité et anticorps, par Bordet ; Anaphylaxie, par Besredka ; — tome XI : Sécrétion lactée, par Porcher.

Le professeur Richet vient de faire paraître le tome X de son *Dictionnaire de physiologie* (Alcan). Ce tome comprend, entre autres, les monographies suivantes : Lapin, par Gautrelet ; Lécithines, par Desgrez ; Lithium, par H. Busquet ; Magnésium, par Gomez Ocana ; Manganèse, Mercure, par M. Tiffeneau ; Métaux, par H. Cardot ; Métaux colloïdaux, par R. Dériaud et G. Stodel ; et Moelle épinière, par Guillain et Laroche.

Trois livres se rattachant à la pharmacodynamie ont été publiés par nos compatriotes : *Principes de pharmacodynamie* de Hugouneneq et G. Florence (Masson et Cie) ; *Heilmittel der organischen Chemie und Herstellung*, de E. Fourneau (traduction allemande de Tennenbaum, chez Vieweg Brunswick) ; *L'excitabilité en fonction du temps. La chronaxie, sa signification, sa mesure*, de L. Lapicque. Ces trois livres sont à des titres divers très intéressants pour le pharmacologue ; les deux premiers sont analysés plus loin.

Le fascicule 251 de l'*Abderhalden's Handbuch d. biol. Arbeitsmethoden* (Abt. IV, Teil 7, Heft 7) a enfin paru (Urban et Schwarzenberg, 1928) sous le titre de *Zusammenstellung der toxischen und letalen Dosen für die gebräuchlisten Gifte und Versuchstiere* par F. Flury et F. Zernik. Ce fascicule, très important à cause des documents souvent inédits qu'il renferme sur les doses mortelles de nombreuses substances définies, a causé une certaine déception par suite de l'absence totale d'une étude détaillée et critique des méthodes de détermination de la toxicité. Cette lacune a heureusement été comblée par un livre que vient de publier le Dr Burn, collaborateur du Dr Dale au National Institute for Medical Research de Londres, *Methods of biological Assay* (J.-H. Burn, Humphrey Milford, Oxford University Press, 1928). Comme l'indique son titre, ce livre renferme une description très minutieuse des méthodes de dosage biologique des diverses drogues, notamment : les digitaliques, l'hypophyse, l'ergot de seigle, la surrénale, les arsénobenzols, etc. Il contient en outre une étude détaillée des méthodes de détermination de la toxicité pour les divers animaux de laboratoire.

Le professeur Houben a entrepris une publication importante qui promet d'être le complément du *Friedländer* en ce qui concerne les substances chimiques médicamenteuses : *Fortschritte der Heilstoff-Chemie*.

Signalons enfin la sixième édition, parue en 1927, de *Arzneimittel Synthese* de Sig. Fränkel (Springer, Berlin).

Depuis novembre 1927 nous possédons en langue française une *Revue de pharmacologie et de thérapeutique expérimentale* publiée par Raymond-Hamet ; cette publication, qui comprend des mémoires originaux et un index parfaitement classé de tous les travaux concernant chacune des substances étudiées au point de vue de la pharmacologie ou de la thérapeutique expérimentale, comble une lacune en ce qui concerne la bibliographie pharmacologique de langue française. On sait qu'en langue anglaise et allemande cette bibliographie est faite par diverses publications : *Chemical Abstracts*, *Chemisches Zentralblatt* et *Berichte über die ges. Physiol. u. exp. Pharmakol.* (Abtheilung B). Toutefois, comme nous l'avons conseillé dès le début à son fondateur, cette œuvre, pour rendre pleinement service aux chercheurs, devrait être exclusivement consacrée à l'Index et à des revues de pharmacologie concernant surtout les grands problèmes de doctrine.

(1) Cette revue, qui ne concerne en principe que les médicaments nouveaux et divers travaux de pharmacologie de l'année 1927, comportera également quelques travaux ou produits nouveaux se rapportant aux années 1925 et 1926, de façon à rattacher en quelque sorte cette revue à celle qui a paru en 1924-25 dans le *Bulletin de thérapeutique*. Cette étude ne comportera pas la chimiothérapie, les antiseptiques et les anthelminthiques qui seront traités en 1929.

A l'instar des pharmacologues allemands et américains qui, depuis plusieurs années déjà, ont constitué des sociétés avec une réunion annuelle, les pharmacologues japonais ont également fondé une Société de pharmacologie japonaise qui a tenu, à Tokio, le 1er avril 1927, sa première réunion sous la présidence du professeur Nayaski. A cette réunion, près de 60 communications et démonstrations ont été faites (1), témoignant de l'activité considérable des laboratoires de pharmacologie japonais.

Il convient d'ailleurs de noter que la Société de pharmacologie japonaise groupe 15 instituts et 9 laboratoires, soit, au total, 24 organismes indépendants répartis dans les diverses villes de l'empire.

L'activité de cette société se manifeste non seulement dans ses publications notamment «Abstracts of pharmacolog. papers in Japon 1925» et dans ses réunions, mais encore dans des créations comme celle qui vient d'être annoncée, d'un institut pour l'étude des hormones, doté par cette société et spécialement affecté à la documentation pour la question des hormones. La pharmacologie française, qui ne peut opposer à un tel mouvement qu'une chaire à la Faculté de Paris et une charge de cours à la Faculté de Strasbourg, se trouve dans une position bien effacée vis-à-vis de la pharmacologie japonaise et, d'une façon générale, de la pharmacologie à l'étranger où chaque université possède en effet au moins une chaire de pharmacologie.

II. — Théories et questions générales.

Conditions physico-chimiques des actions pharmacologiques. — L'influence des conditions physiques est devenu un des problèmes théoriques les plus importants de la pharmacodynamie. Parmi ces conditions, le coefficient de solubilité dans l'eau ainsi que dans le sang et le sérum (2), le coefficient de partage entre l'eau et les lipoïdes ainsi que la tension superficielle restent parmi les plus étudiées. Nous verrons plus loin en effet que toute étude théorique des anesthésiques et des hypnotiques comporte toujours la détermination de ces divers facteurs. La tension superficielle notamment a conduit à des résultats extrêmement importants, non seulement en ce qui concerne le renforcement des effets biologiques par suite d'une pénétration améliorée, comme c'est le cas pour certains poisons convulsivants comme la strychnine (3), pour des paralysants musculaires comme le curare (4), pour des anesthésiques comme certains glycols (5) ou même le sulfate de magnésie (6) ; mais également en ce qui concerne la nature même des propriétés physiologiques qui peuvent être modifiées et même inversées. Asher a observé en 1926 que, sous l'influence des sels biliaires, le cœur de grenouille répond d'une manière inverse à l'action des poisons ; par exemple l'atropine, au lieu de paralyser le vague, l'excite (7). Pensant qu'il s'agit d'une action de tension superficielle, Asher (8) a eu l'idée d'examiner d'autres substances comme l'alcool caprylique qui abaisse la tension et qui, à des dilutions extrêmement faibles, tout en exerçant sur le cœur de grenouille une action dépressive, provoque un renversement de l'action de l'atropine sur le vague ; même après plusieurs lavages du cœur, l'action excito-vagale de l'atropine persiste encore ; elle ne disparaît qu'après un temps assez long. Par contre, avec d'autres alcools comme l'alcool amylique et caprylique de très faible activité tensio-capillaire, un tel renversement n'est pas observé.

Un autre aspect de la question des conditions physico-chimiques dans les réactions pharmacodynamiques sur les organismes vivants résulte de l'application de la théorie de Nernst aux phénomènes biologiques.

D'après cette théorie, l'excitation d'un tissu ou organe par un courant électrique est due au changement de la concentration saline sur la membrane ou, en d'autres termes, à un changement dans les différences du potentiel préexistant dans les tissus. Quand on détermine quels sont les plus petits courants susceptibles de produire l'excitation d'un nerf ou d'un muscle et qu'on examine la polarisation produite sur une électrode, on constate que celle ci est la même dans chaque cas.

On sait que la polarisation sur une électrode métallique croît en proportion de l'intensité, mais décroît proportionnellement à la racine carrée du nombre de cycles du courant; autrement dit, tous les courants, pour lesquels le rapport Intensité sur racine carrée du Nombre de cycles est constant, produisent la même polarisation. Sur l'être vivant, il a été constaté que pour tous les courants qui sont juste suffisants pour produire l'excitation le rapport ci-dessus est constant. Cette relation fondamentale est donc beaucoup plus qu'une théorie, au sens usuel du mot, c'est un des faits les mieux acquis de la biologie.

Les différences de potentiel électrique dans les tissus jouent donc un rôle vital par excellence. Or, ces différences de potentiel ne peuvent-elles pas être provoquées au niveau des éléments cellulaires lorsque les poisons y pénètrent ou s'y étalent?

Tel est le problème que s'est posé Beutner dans l'étude d'une série de poisons, alcaloïdiques ou non, sur un système cellulaire artificiel susceptible de présenter des variations de force électromotrice

(1) *Proceedings of the japanese pharm. Soc.* (*Japanese. J. of med. Sciences*, IV, Pharm., 1927, t. I).

(2) NICLOUX *C. R. Soc. biol.*, 1927, t. XCVII. p. 1553, 1557, 1718, 1720; Id., 1928, t. XCVIII, p. 229, 1544.

(3) PORTIER et LOPEZ LOMBA, *C. R. Soc. biol.*, 1922, t. LXXXVII, p. 1165.

(4) KOFLER et FISCHER, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1926, t. CXVI, p. 35.

(5) TIFFENEAU et TORRÈS, *C. R. Ac. Sc.*, 1924, t. CLXXVIII, p. 237.

(6) KOFLER et FISCHER, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1928, t. CXXX, p. 319.

(7) ASHER, *Schweiz. med. Woch.*, 1926, t. XXXVIII.

(8) ASHER et SCHEINFINKEL, *Klin. Woch.*, 1927, t. VI, p. 23.

mesurables. Il a étudié à cet égard une différence de potentiel artificielle qui, dans une certaine mesure, ressemble à celles qui existent dans les tissus, celle qui se produit à la limite des deux liquides suivants non miscibles : nitrobenzène contenant 10 p. 100 d'acide oléique et solution de ClNa légèrement alcalinisée par du savon. Lorsqu'on ajoute des traces d'un sel d'alcaloïde à la solution aqueuse, la différence de potentiel change considérablement.

Beutner (1) a été amené ainsi aux deux conclusions principales suivantes :

1° L'addition de divers alcaloïdes (adrénaline, atropine, morphine, etc.) à la dilution de 1 millionième amène une diminution considérable de la force électromotrice. Les anesthésiques ou hypnotiques non alcaloïdiques sont sans effet.

2° Conformément à la théorie de Nernst, un changement de différence de potentiel en quelques régions du tissu vivant ou encore un changement dans la concentration ionique de la membrane peuvent être considérés comme la cause de l'excitation.

Dans un autre ordre d'idées, l'application aux phénomènes pharmacodynamiques des notions de thermodynamique a permis d'introduire dans les réactions biologiques produites par les médicaments la notion de la loi d'action de masse. Clark (2) a pu, en étudiant les effets de l'acétylcholine sur le cœur de grenouille, établir que cette loi s'applique bien à l'action pharmacodynamique. D'après lui, cette action résulte d'une réaction monomoléculaire réversible entre la drogue et quelques constituants situés dans la cellule ou à sa surface. Il a même pu établir les rapports numériques entre les molécules de cette surface et les molécules d'acétylcholine.

Tout récemment encore le mécanisme intime de l'action médicamenteuse a pu être serré d'assez près en ce qui concerne les divers stades de cette action. C'est ainsi que Fischer (3) a pu, en étudiant l'action des glucosides digitaliques sur le cœur isolé de grenouille, décrire trois phases dans l'intoxication par la digitaline (digitoxine) : une phase de membrane dont la durée est à peu près de quelques secondes et qui est réversible ; une phase de fixation qui est irréversible, qui correspond à l'arrêt tonique et dont dépend finalement la phase d'action définitive.

Règles générales pour la détermination de la toxicité. — Burn, dans son *Manuel d'essais biologiques*, et Trevan (4), dans diverses publications, ont formulé des règles générales pour la détermination de la toxicité en se basant à la fois sur les meilleures conditions de l'expérimentation physiologique et sur les données les plus sûres du calcul des statistiques (5).

La valeur réelle de la dose mortelle d'une substance donnée est exprimée par le chiffre qui représente la moyenne des doses mortelles obtenues dans un grand nombre d'expériences identiques (plusieurs centaines pour certains auteurs). Cette valeur est caractérisée par son invariabilité. En effet, elle ne change pas si on la calcule à nouveau en ajoutant les résultats d'un grand nombre de nouvelles expériences rigoureusement semblables. Cependant, comme il n'est pas toujours possible d'opérer sur un aussi grand nombre d'animaux, on a proposé d'utiliser la notion de « l'écart type moyen » qui représente les erreurs moyennes que l'on est susceptible de commettre lorsqu'on restreint le nombre des essais et qui se calcule comme suit.

Soit n le nombre d'expériences effectuées, d la moyenne des doses mortelles obtenues dans les n expériences. L'écart type moyen E est donné par la formule :

$$E = \sqrt{\frac{\Sigma a^2}{n(n-1)}}$$

Lorsque E est connu au cours des déterminations, on peut, dans une série de n dosages, donner diverses valeurs de la dose mortelle : $d \pm 3$ E, qui n'est sujette à erreur qu'une fois sur 370 cas, tandis que la valeur $d \pm 2$ E y est sujette 1 fois sur 21 et la valeur $d \pm$ E 1 fois sur 3. De plus, grâce à la connaissance de l'écart moyen, on peut par le calcul distinguer, d'une part les cas où la détermination est exacte, et, d'autre part, s'il y a une erreur due à la susceptibilité individuelle des animaux.

III. — Anesthésiques généraux.

A. **Anesthésiques par inhalation.** — Ces anesthésiques se rangent en deux groupes distincts : les anesthésiques gazeux et les liquides volatils.

a. **Dans le groupe des anesthésiques gazeux** qui ne comprenait, jusque vers 1920, que le protoxyde d'azote et qui s'est enrichi dans ces dernières années des gaz non saturés en C^2 et C^3, acétylène, éthylène, propylène, aucune nouvelle substance n'a été introduite en thérapeutique. Le propylène ne semble pas avoir été adopté, sans doute à cause de la difficulté de l'avoir pur, mais l'éthylène et l'acétylène, dont la toxicité est à peu près nulle et les actions secondaires insignifiantes, ont conservé leurs partisans.

Wieland et Gauss (6), depuis 1922, sont restés fidèles à l'acétylène (narcylène), dont les inconvénients seraient compensés par les avantages : anesthésie produite rapidement et disparaissant de même, absence de lésions organiques, etc.

Luckhardt, Henderson (7) semblent préférer l'éthylène et tout récemment Killian (8), estime que,

(1) R. BEUTNER, *J. of. Pharmac. a. exp. Therap.*, 1927, t. XXXI p. 305.
(2) A. J. CLARK, *J. of Physiol*, 1926, t. 61, p. 530 et 547.
(3) HANS FISCHER, *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm.*, 1928, t. CXXX, p. 111.
(4) TREVAN, *Proc. of the Royal Soc.*, 1927, t. CI, p. 483.
(5) ELDERTON, Primer of statistic, Black, Londres, 1923.

(6) GAUSS, *Klin. Woch.*, 1928, t. VII, p. 913.
(7) HENDERSON, *Can. med. Assoc. J.*, 1927, t. XVII, p. 1158.
(8) KILLIAN, *Arch. f. klin. Chim.*, 1927, t. CXLVII, p. 503.

dans le choc opératoire, l'éthylène et l'acétylène doivent être préférés à l'éther et au chloroforme. Quant au protoxyde d'azote (1), il a conservé en France tous ses protagonistes (2). Sans doute, il faut reconnaître avec Lucas et Henderson que ce gaz n'est pas aussi profondément anesthésique que P. Bert l'avait signalé ; sans doute aussi convient-il de noter qu'aucun de ces trois gaz inhalatoires n'est susceptible à lui seul de produire l'anesthésie chirurgicale parfaite avec disparition complète des réflexes et résolution musculaire totale, qu'ils entraînent en outre du trismus des maxillaires, des contractions abdominales et parfois de la salivation, mais ces gaz l'emportent le plus souvent par leurs avantages incontestables : rapidité de l'anesthésie et du retour à l'état normal, absence d'actions secondaires. Toutefois il est préférable de faciliter l'anesthésie par une injection préalable de morphine et de la renforcer au cours de l'intervention par inhalation d'un peu d'éther.

b. **Dans le groupe des liquides volatils**, à côté du chloroforme, de l'éther et du chlorure d'éthyle (3) dont chacun connaît les avantages mais aussi les inconvénients, les dérivés chlorés anesthésiques « mineurs » tels que le chlorure de méthylène ou solesthine (4) conservent leurs indications et leurs défenseurs pour les interventions de courte durée ; un de ces dérivés chlorés vient d'être introduit à nouveau en thérapeutique, le dichlorène (Albrecht) ou dichloroéthylène CHCl = CHCl dont l'emploi en anesthésie avait déjà été envisagé en 1907 par Villiger. Ce composé existe, comme Chavanne l'a montré depuis, sous deux formes isomériques cis et trans, bouillant l'une à 48°, l'autre à 60°.

HCCl ‖ HCCl Cis-dichloroéthylène Eb. 48°.	HCCl ‖ ClCH Trans-dichloroéthylène Eb. 60°.

Rigler et Ringel (5), dans le laboratoire du professeur Hans Mayer, ont montré que, de ces deux formes, la cis est la moins nocive, d'où son adoption par Albrecht qui avait déjà employé auparavant le mélange des deux formes (6). Signalons que l'anesthésie à l'éther peut être renforcée soit par un sédatif des centres comme les sels de magnésium (Starlinger), soit par un dérivé barbiturique comme le pernoctone (7). Enfin un excitant respiratoire comme le gaz carbonique peut, à dose suffisante, doubler le volume inspiré et permettre de réduire de 50 p. 100 et plus la quantité d'éther ou de chloroforme dans l'air inspiré (8).

B. **Anesthésiques par la voie veineuse ou la voie rectale.** — Nous avons déjà signalé dans notre revue en 1924 (*Bull. de Thérapeutique*) les anesthésies réalisées par divers dérivés chlorés ou barbituriques administrés soit par la voie intraveineuse (chloral, chloralose, barbituriques), soit par la voie rectale (éther). On a proposé récemment l'anesthésie par la voie rectale au moyen d'une substance voisine du chloral, l'alcool tribromoéthylique CBr^3-CH^2OH, découvert par Willstaetter. Cette substance s'emploie à la dose de 7 à 15 centigrammes par kilo, soit au total environ 4 à 9 grammes pour un adulte de 60 kilogrammes. Cette méthode, qui comporte les risques d'une action irritante sur la muqueuse rectale, présente tous les avantages que comportent les anesthésies au chloralose : sommeil d'une durée de quelques heures avec anesthésie plus ou moins profonde suivant la dose ; elle nécessite toutefois une grande surveillance du malade et une posologie individuelle (9), et elle comporte, elle aussi, certains dangers (10). On peut d'ailleurs réaliser une anesthésie mixte en combinant l'administration rectale de l'avertine à l'injection intraveineuse d'un barbiturique (11). Mais que ce soit par l'une ou l'autre méthode, il faut reconnaître avec Lœwe (12) que ces procédés d'anesthésie rapides si tentant pour le chirurgien, font intervenir de véritables hypnotiques dont l'action est très rapide, il est vrai (à cause de la voie d'introduction), mais dont les effets se prolongent au delà du temps nécessaire et dont surtout on ne peut débarrasser l'organisme comme on le fait avec les anesthésiques volatils.

IV. — Anesthésiques locaux.

A. **Méthode de détermination du pouvoir anesthésique.** — Cardot et Régnier (13) ont proposé d'appliquer les méthodes chronaximétriques à l'étude du pouvoir anesthésique non plus seulement sur le nerf moteur, mais sur le nerf sensitif de la grenouille.

Les excitations répétées se font au moyen du cylindre à came de L. Lapicque, et le test choisi est le mouvement de la patte opposée. Le reste de la technique est analogue à celle employée pour le nerf mo-

(1) Eisiler et Mugge ont comparé N^2O et C^2H^2 d'après leur action dépressives sur certains réflexes et d'après leurs solubilités dans l'eau et dans l'huile ; le second l'emporte sur le premier. (*Arch. exp. Path. u. Pharm.*, 1927, t. CXXVI, p. 204).

(2) Cadenat, Desmarest, de Martel, Heitz-Boyer, Labbé, Lardennois, etc.

(3) Gault a publié des considérations sur l'anesthésie générale du chlorure d'éthyle dont il relate plus de 15 000 cas sans accident (*Presse médicale*, novembre 1927, p. 1382).

(4) Dexelmann, *Münch. med. Woch.*, 1927, t. LXXV, p. 88.

(5) Chavanne, *Bull. Soc. chim. belge*, t. XXVI, p. 287, 1912.

(6) Rigler et Ringel, *Zeitschrift f. ges. exp. Med.*, 1923, t. XXXVII, p. 429.

(7) Lessing, *D. Med. Woch.*, 1927, t. LIV, p. 312. Bumm, *Klin. Woch.*, 1927, t. 6, p. 725.

(8) Deckers, *Arch. int. pharmacol.*, 1926, t. XXXI, p. 371.

(9) H. Kohler, *D. med. Woch.*, 1927, t. LIV, p. 178. — Glasner, *Münch. med. Woch.*, 1927, t. LXXIV, p. 1835.

(10) C. Schlenez, *Pharm. Zentr.*, 1927, t. LXVIII, p. 671.

(11) Eufinger, *Klin. Woch.*, 1928, t. VII, p. 913.

(12) Lœwe, *Klin. Woch.*, 1927, t. VI, p. 1848.

(13) Cardot et Régnier, *C. R. Soc. biol.* 1928, t. 95, p. 1247 (*J. de Pathol. et de Physiol. gén.*, 1927, t. XXV, p. 37, 1927, n° 1).

teur, mais on doit recourir à des doses au moins dix fois plus faibles. L'action des anesthésiques locaux sur les nerfs sensitifs revêt un caractère particulier et l'ordre dans lequel se rangent ces substances peut ne pas être le même que par rapport à l'action sur le nerf moteur.

B. **Recherches synthétiques.** — Ces travaux sont toujours parmi les plus affectionnés des chimistes qui, sans doute, sont tentés par la facilité que présente le contrôle physiologique sommaire des anesthésiques locaux. Ces substances peuvent être groupées en trois séries :

Les éthers benzoïques d'aminoalcools (type cocaïne), les éthers aminobenzoïques d'alcools divers (type anesthésine), enfin les amines simples ou les amino-alcools non benzoylés.

1. **Ethers benzoïques ou aminobenzoïques d'aminoalcools.** — Dans cette série, les recherches se répartissent en deux groupes suivant qu'il s'agit d'aminoalcools. 1.2 (type stovaïne et novocaïne) ou d'aminoalcools. 1.3 (type apothésine).

a. DÉRIVÉS DES AMINOALCOOLS. 1.2. — C'est surtout sur le type de la novocaïne que l'on s'est efforcé de préparer de nouveaux dérivés, soit qu'on susbstitue aux deux éthyles fixés à l'azote d'autres radicaux alcoyles, par exemple deux butyles normaux ou secondaires, deux isoamyles (1) ou encore un butyle et un allyle (2).

$$NH^2.C^6\overrightarrow{H^4}.CO^2.CH^2.CH^2NRR'$$

(R et R′ étant des radicaux butyles, amyles ou allyles)

par exemple également les deux extrémités d'une chaîne qui se ferme sur l'atome d'azote (3) ou même une seule extrémité d'une chaîne qui se fixe par l'autre extrémité sur le carbone voisin (4).

$NH^2 - C^6H^4 - COO$ | $CH^2 - CH^2 - N <$ (cycle $CH^2 - CH^2 - CH^2 - CH^2$)

Dérivé du pyrrolidino-éthanol (Supnienski).

$NH^2 - C^6H^4 - COO$ | $CH^2 - CH^2 - N <$ (cycle $CH^2 - CH^2 - CH^2 - CH^2 - CH^2$)

Dérivé du pipéridino-éthanol (Sacks).

(1) J. SACKS, *Journ. Lab. clin. med.*, 1927, t. XIII, p. 281.

(2) SUPNIENSKI, *Roczniki, Chemji*, 1927, t. VII, p. 163 (Voy. également SACKS, ci-dessus).

(3) J. SACKS, *loc. cit.*

(4) SANDBORN et MARVEL, *J. of Am. chem. Soc.*, 1927, t. L, p. 563. La *Dolantine*, dont les propriétés anesthésiques ont été étudiées par Wiedhopf (*Münch. med. Woch.*, 1925, n° 38, p. 1597), est un dérivé du même type ; c'est l'éther β-méthoxyéthylaminobenzoïque du β-pipéridyléthanol ; toutefois ce composé appartient peut-être à la série 1.3.

$NH^2 - C^6H^4 - COO$ | $CH^2 - C <$ (cycle $CH^2 - CH^2 - CH^2 - CH^2 - N.R$)

Dérivé du β-pipéridylcarbinol (Sandborn et Marvel).

soit qu'on substitue un ou deux radicaux à la fois sur le CH^2 porteur de la fonction aminée :

$$NH^2.C^6H^4.CO^2.CH^2.CH(R)\text{-}N(C^2H^5)^2.$$

Dans ce dernier groupe rentre le *p*-aminobenzoate de *n*-diéthylamino.2.méthyl.4.pentanol.1 ou diéthylleucinol (5) :

$$NH^2.C^6H^4.CO^2.CH^2.CH(C^4H^7).N(C^2H^5)^2$$

Ce produit, préparé par la firme Sandoz (Bâle), est livré non pas à l'état de chlorhydrate, mais d'un sel de l'acide méthane sulfonique sous le nom de S. F. 107. D'après Winterstein, sa toxicité est plus faible que celle de la cocaïne, mais environ deux fois et demie plus forte que celle de la novocaïne, toutefois elle est plus active que cette dernière (6).

Les éthers benzoïques (et non aminobenzoïques) des aminoalcools. 1.2 à fonction alcool secondaire ou tertiaire, comme l'est la stovaïne, peuvent être rattachés à ce groupe. Mannich et Frida Schmidt (7) en ont étudié quelques-uns dérivant de l'anéthol, de l'isométhylengénol et de l'isosafrol Ils répondent à la formule suivante :

$$C^6H^5.CO^2.CH(CH^3).CH(Ar).N(CH^3)^2$$

Celui correspondant au safrol, c'est-à-dire pour lequel $Ar = CH^2O^2C^6H^3$ serait un puissant anesthésique.

En ce qui concerne la stovaïne, le premier anesthésique local synthétique à chaîne linéaire, voici qu'enfin son dédoublement a été effectué par son inventeur avec la collaboration de Ribas (8), grâce à l'emploi de l'acide β-naphtoxyméthylacétique. Les essais du pouvoir anesthésique effectués par Régnier ont montré que les deux isomères optiques sont d'activité nettement différentes, aussi bien sur les nerfs sensitifs que sur les nerfs moteurs.

b. DÉRIVÉS DES AMINOALCOOLS. 1.3. — On sait que Fourneau ainsi qu'Einhorn avaient insisté sur ce que les sels des dérivés acidylés des aminoalcools. 1.3 sont neutres au tournesol alors que ceux des sels en 1.2 sont acides et plus irritants. De là, toute une série de travaux pour préparer des dérivés 1.3 et dont les plus anciens sont l'apothésine (Parke Davis) et la butelline (Usines du Rhône) :

Apothésine : Cinnamyl $O.CH^2.CH^2.CH^2.N(C^2H^5)^2$
Butelline : Aminobenzoyl $OCH^2.CH^2.CH^2.N(C^4H^7)^2$

(5) WOBBE, *Südd. Apoth. Zeit.*, 1927, t. LXVII, p. 741.

(6) WINTERSTEIN, *Münch. med. Woch.*, 1927, t. LXXIV, p. 1746.

(7) MANNICH et F. SCHMIDT, *Arch. Pharm.*, 1927, t. CCLXVI, p. 73.

(8) FOURNEAU et RIBAS, *Ann. Soc. Española Fisica Quim.*, 1927, t. XXV, p. 401 ; *B. Sc. Ph.*, 1928, t. XXX, p. 273.

Dans cette série, comme dans la précédente, de nombreux dérivés nouveaux ont été préparés par J. Sacks (1) en remplaçant les deux radicaux fixés à l'azote par des radicaux méthyle, sec. butyle, *n*-amyle, isoamyle ou allyle, ou encore par une chaîne hétérocyclique à cinq carbones (pipéridyl).

Ce dernier dérivé pipéridinique a été obtenu également par Mc Elvain en même temps que toute une série d'autres dérivés à substitution alcoylée dans le noyau pipéridinique ; les aminobenzoylés de ces dérivés substitués sont beaucoup plus actifs et moins toxiques que les non substitués (2).

D'autre part, on a fait également des substitutions (3) sur la chaîne carbonée propanique ; le type de ces substitutions est réalisé dans la tutocaïne, qui est le dérivé aminobenzoylé d'un aminoalcool . 1 . 3 obtenu par un procédé très original dû à Mannich et consistant dans la réduction d'une aminocétone préparée elle-même par la condensation de la diméthylamine (ou d'autres amines secondaires) avec la méthyl-éthylcétone (ou ses homologues) en présence de formaldéhyde :

$$CH^3.CO.\underset{\displaystyle CH^3}{\underset{|}{CH^2}} + CH^2O + NH(CH^3)^2 \rightarrow CH^3CO.\underset{\displaystyle CH^3}{\underset{|}{CH}}.CH^2.N(CH^3)^2$$

Aminocétone qui, réduite, donne l'aminoalcool de la tutocaïne.

c. Dérivés des aminoalcools. 1.4 et 1.5. — J. Sacks a préparé (1) un représentant de chacun des deux types 1.4 et 1.5 qui répondent à la formule ci-dessous, dans laquelle *x* est égal à 1 ou à 2.

$$NH^2.C^6H^4.CO^2.CH^2.(CH^2)^x.CH^2.N(C^2H^5)^2$$

Ces dérivés ne sont pas plus actifs que les dérivés 1.3.

2° **Ethers aminobenzoïques d'alcools.** — Toute une série d'éthers *p*-aminobenzoïques des alcools saturés acycliques normaux et ramifiés de C^1 à C^5 ainsi que d'un alcool non saturé, l'alcool allylique, ont été préparés par R. Adams et ses collaborateurs (4) ; leur pouvoir anesthésique va en croissant jusqu'aux termes en C^4 ; les composés à chaîne linéaire sont plus actifs que ceux à chaîne ramifiée ; le *p*-aminobenzoate de *n*-butyle employé en France sous le nom de Paraforme est donc le plus actif de la série et dépasse ainsi ses aînés : l'anesthésine (éthyle), la propésine (propyle), le cycloforme (isobutyle) et le scuroforme (butyle normal). Quant au coefficient de partage et à la tension superficielle de ces composés leurs valeurs varient en proportion de leur pouvoir anesthésique.

(1) J. Sacks, *loc. cit.*

(2) Mc Elvain, *J. Am. Chem. Soc.*, 1927, t. XLIX, p. 2835 et 2852.

(3) G. Mannich et W. Hof, *Arch. Pharm.*, 1927, t. CCLXV, p. 589-610.

(4) Roger Adams, E.-K. Rideal, etc., *J. Amer. Chem. Soc.*, 1926, t. XLVIII, p. 1758.

3° **Benzhydrylamines.** — Ogata a le premier signalé les propriétés anesthésiques locales de la benzhydrylamine et d'un grand nombre d'autres amines primaires, secondaires et tertiaires (5). MM. Tiffeneau et Fourneau ont constaté des propriétés analogues chez des composés aminés à fonction alcool (non benzoylés) ou des amines aromatiques à substitution alcoxylée sur le noyau ; ils ont été amenés, avec leurs collaborateurs Orékhoff, Régnier, Sallé, Torrès et Valette, à étudier les dérivés mono — et dialcoxylés des benzhydrylamines ; ces recherches ont fait l'objet de plusieurs publications (6). Voici quelles sont les principales conclusions de ces recherches :

1° Les propriétés anesthésiques croissent régulièrement avec le nombre d'atomes de carbone du radical de la substitution monoalcoxylée (ces substitutions n'ont pas dépassé le radical amyle) ;

2° La position en ortho du substituant alcoxylé est généralement favorable pour le pouvoir anesthésique sur le nerf moteur, tandis que la position méta est plus favorable pour l'action sur la cornée et présente, en outre, l'avantage d'un pouvoir irritant que la moindre position para ;

3° La ramification d'une chaîne provoque une diminution du pouvoir anesthésique ; cette conclusion est conforme à celle faite par Roger Adams dans une série toute différente ;

4° La tension superficielle diminue en même temps que croît le pouvoir anesthésique.

C. Conditions physico-chimiques de l'action des anesthésiques locaux. — On sait que l'action des anesthésiques locaux est conditionnée à la fois par la présence des ions OH et par l'existence de certaines conditions ioniques qui diffèrent pour chaque anesthésique.

Régnier (7) a montré que la présence des ions OH intervient non seulement pour libérer la base, mais encore pour augmenter la perméabilité et peut-être aussi la sensibilité cellulaire. D'autre part, on sait, depuis Kochmann et Zorn, que l'action anesthésique de la cocaïne est renforcée par ClK et SO^4K^2 et celle de la novocaïne seulement par SO^4K^2. A. Moukhtar et Sedad (8) ont montré que les chlorures de Ca, de Sr et surtout de Ba ont une action plus marquée encore, soit en renforçant l'anesthésie, soit en en

(5) Ogata, *J. Pharm. Soc. Jap.*, 456, p. 81 ; *Chem. Abstr.*, 1920, t. XL, p. 3476. On connaissait déjà avant Ogata quelques dérivés amines doués des propriétés anesthésiques locales, notamment les holocaïnes. A ce propos nous signalerons qu'on a proposé en 1926 un nouvel anesthésique local, la Diocaïne, qui résulte du remplacement de deux éthyles par deux radicaux allyle.

(6) *Bull. Soc. chim. France*, 1925, t. XXXVII, p. 1591 ; *J. de pharm. et de chimie*, 1925 (8), t. I, p. 576 ; *Bull. Sc. pharmacol.*, 1926, t. XXXIII, p. 91 et 148 ; Thèse Sallé, 1925-26, Marétheux, Paris ; thèse Valette, 1926-27, Davy, Paris ; *Congrès Stockholm*, 1926.

(7) Régnier. Thèse Faculté des Sciences, Paris, 1925, Bruliard.

(8) Kochmann et Zorn, *Brit. J. of exp. path.*, 1927, t. VIII, p. 307.

augmentant la durée ; ainsi, la concentration minima active de la stovaïne, qui est de 1 : 4 000 en présence de ClNa, s'abaisse à 1 : 9 500 en présence de faibles quantités de Cl^2Sr (1).

V. — Hypnotiques.

A. Techniques. — Les méthodes d'essai sur les poissons ont été appliquées par quelques auteurs de diverses manières originales. Fourneau et Florence (2), qui utilisent le poisson-chat, ont adopté le dispositif suivant. L'animal est placé dans un bocal cylindrique rempli d'eau de *p*H déterminé et soumis, comme dans un manège, à un mouvement de rotation de vitesse constante autour d'un axe vertical ; le poisson nage en sens inverse du courant avec une certaine vitesse de progression (anticinèse) ; après que l'hypnotique a été introduit dans le liquide et a commencé d'exercer ses premiers effets, l'animal reste encore en sens inverse du courant, mais ne progresse plus (acinèse), c'est le premier stade de l'action narcotique; puis, dans un deuxième stade, il fait demi-tour et, ventre en l'air, se laisse passivement entraîner. On note le temps et la dilution nécessaires pour obtenir chacun de ces deux effets et l'on effectue les comparaisons.

Lendle (3) a imaginé une méthode plus précise encore. A cet effet, il détermine préalablement la concentration limite pour laquelle chaque substance est anesthésique pour de petits poissons (*Goldfische*). Puis, après avoir plongé un poisson dans l'une des solutions et obtenu l'anesthésie, il introduit celui-ci dans une solution limite du produit étudié. Si l'animal reste paralysé, c'est que la seconde substance pénètre au moins aussi rapidement que l'autre ne s'élimine. Si, au contraire, l'anesthésie est supprimée pendant un certain temps, c'est que la première substance s'élimine plus vite que la seconde ne pénètre. En variant les essais de manière qu'une des substances soit comparée successivement avec toutes les autres, on peut établir l'ordre de grandeur de la vitesse d'action respective. Lendle a appliqué cette méthode à l'étude des anesthésiques généraux et des hypnotiques (voy. plus loin).

B. Dérivés barbituriques. — *a.* **Série disubstituée saturée** (type véronal). On sait que, jusqu'en 1920, cette série ne comprenait que les barbituriques découverts par Emil Fischer, dont les deux principaux représentants étaient le véronal (diéthyl barbiturique) et le proponal (dipropyl barbiturique) et dont le terme le plus élevé, le diamyl barbiturique, s'était montré, par la voie buccale, d'une activité à peu près nulle.

L'étude de cette série fut reprise par M. Tiffeneau et ses collaborateurs (4). Notamment la série des éthylalcoyl barbituriques fut poussée jusqu'au nonyléthyl avec quelques lacunes concernant l'éthylhexyl barbiturique et l'éthyloctyl barbiturique. Ces divers composés se montrèrent tous très actifs par injection intraveineuse de leurs dérivés sodés, les termes élevés exerçant même une action presque sidérante ; par contre, les termes inférieurs, notamment le butyléthyl, l'isobutyléthyl et l'amyléthyl, tout en se montrant aussi efficaces, étaient d'une action moins rapide, mais d'une plus longue durée. C'est d'ailleurs surtout par la voie buccale que ces produits parurent réellement supérieurs aux autres termes de la même série. L'un de ces produits, le butyléthyl barbiturique, fut introduit en thérapeutique en France sous le nom de Sonéryl (Poulenc) et aux Etats-Unis sous le nom de Néonal (Abbott). L'amyléthyl fut également lancé aux États-Unis et employé sous le nom d'Amytal (Lilly et Co.). Ces divers barbituriques ont donné lieu à des travaux assez nombreux ; néanmoins, cette étude présentait encore quelques lacunes ; elles viennent d'être comblées en ce qui concerne la série normale par M. Dox, qui a préparé le *n*-pentyléthyl barbiturique et le *n*-hexyléthyl barbiturique (5). Comme l'heptyléthyl, ces deux composés présentent par injection intraveineuse une action extrêmement rapide et de durée relativement courte, mais avec tous les caractères des autres dialcoylbarbituriques.

Dox a également préparé quelques barbituriques trisubstitués qui correspondent aux disubstitués ci-dessus en substituant un méthyle, un éthyle ou un propyle sur un des atomes d'azote ; seul le méthylsonéryl (méthyl.1.éthyl *n*-butyl.5.5 barbiturique) présente comme les dérivés ci-dessus une marge favorable entre les doses thérapeutiques et toxiques ; les termes élevés provoquent des paraplégies.

b. **Série disubstituée non saturée.** — Le type principal de cette série est le dial ou diallyl barbiturique. On peut envisager comme se rattachant à ce composé tous ceux dans lesquels, le groupement allyle étant conservé, l'autre est remplacé par les divers radicaux saturés homologues. Les deux premiers termes de la série l'éthylallyl et le propylallyl barbiturique (6) ont été décrits dans le brevet français initial. Dans la suite il a été préparé de nouveaux homologues : l'isopropylallyl (7), l'un des constituants du somnifène, le *n*-butylallyl (8) et le sec. butylallyl (9).

(1) A. MOUKHTAR et SEDAD, *C. R. Soc. biol.*, 1926, t. XCV, p. 152.

(2) FOURNEAU et FLORENCE, *Bull. de la Soc. chim. de France*, nov., 1927, t. XLI-XLII, p. 1518.

(3) LENDLE, *Arch. exp. Path. u. Pharm.*, t. CXXV p. 287.

(4) TIFFENEAU, DOGNY et SOMMAIRE, *Bull. Soc. chim. biol.*, 1923, t. V, p. 179.

(5) DOX et HJORT, *J. of Pharm. a. exp. Ther.*, 1927, t. XXXI, p. 455 (*Brevet americain* 1. 624546, *Parke Davis et Dox*).

(6) Certificat d'addition n° 15807 au brevet français Ciba, 442 000 du 1er avril 1912. L'activité hypnotique de l'éthylallyl est intermédiaire entre celles du diéthyl véronal et du diallyl oudial (TIFFENEAU, *C. R. Soc. biol.*, 1921, t. LXXXIV, p. 540).

(7) PREISWERK, *Helvetia Chim. Acta*, 1923, t. VI, p. 192.

(8) *Brevet français Layraud*, 139700 du 4 février 1921.

(9) MOSBACHER, *Münch. med. Woch.*, 1927, n° 37, p. 1590. — BAMBERGER, *D. med. Woch.*, t. LIV, p. 95.

Tout récemment on a introduit en thérapeutique l'isobutylallyl sous le nom de Sandoptal (1) ; ses effets sont un peu inférieurs à ceux du dial. La dose usuelle est d'environ 20 centigrammes. Von Braun a étudié l'influence exercée par le radical cyclopenténylc, mais l'isopropyl cyclopenténylbarbiturique ne s'est pas montré plus actif que l'isopropylallyl correspondant. Une substitution analogue a été effectuée avec le radical cyclohexényle ; elle est sans doute plus favorable, car l'éthyl-cyclohexényle barbiturique a été introduit en thérapeutique (2) (Phanodorme).

$$\left.\begin{matrix}\text{(cyclopentényl)}\rangle CH \\ (CH^3)^2\text{—}CH\end{matrix}\right\rangle C^4H^2O^3N^2 \qquad \left.\begin{matrix}\text{(cyclohexényl)}\rangle CH \\ CH^3\text{—}CH^2\end{matrix}\right\rangle C^4H^2O^3N^2$$

Cyclopentényl isopropylbarbiturique (v. Braun). Cyclohexényl éthylbarbiturique (Phanodorme).

On peut ranger parmi les barbituriques disubstitués non saturés le Noctal, qui est un bromopropényl isopropyl (3) et le Pernoctone (4) qui est un bromopropényl sec butyl barbiturique, leur activité est égale à celle du dial.

C. **Dérivés amidés et uréides.** — Ces deux groupes de dérivés constituent des hypnotiques légers dont les principaux représentants sont le neuronal et l'adaline.

Dérivés amidés. — Le remplacement du brome du neuronal par un groupe éthyle fournit la triéthylacétamide, qui a été préconisée comme sédatif par Wimplinger (5) sous le nom de Novonal :

$(C^2H^5)^2$ CBr.CO.NH^2 — Neuronal.

$(C^2H^5)^3$ C.CONH^2 — Novonal.

b. **Uréides bromés.** — Deux uréides bromés ont été employés jusqu'ici comme hypnotiques légers : l'adaline ou nyctal $(C^2H^5)^2$.CBr CO.NH.CO.NH^2 et le bromural ou valimyle $(CH^3)^2$.CH.CH^2.CHBr.CO-NH.CO.NH^2.

Dans ces dérivés ainsi que dans les nombreux autres uréides bromés préparés jusqu'ici le brome est toujours placé en α, c'est-à-dire sur le carbone voisin du carboxyle CO. MM. Fourneau et Florence (6) se sont demandé quelles variations dans le pouvoir hypnotique résulteraient si le brome était déplacé d'un bout à l'autre de la chaîne.

(1) BRAUN, *D. Chem. Ges.*, 1927, t. LX, p. 2251.

(2) MOSBACHER, *D. med. Woch.*, 1926, n° 39. — LANDAUER, *Ibid.*, 1927, n° 14.

(3) BOEDECKER et LUDWIG, *Klin. Woch.*, 1924, t. III, n° 25.

(4) BUMM *Klin. Woch.* 1927, t. 6 p. 725.

(5) WIMPLINGER et LEVINGER, *D. med. Woch.*, 1927, t. LIV, p. 271 et 311.

(6) E. FOURNEAU et G. FLORENCE, *Bull. Soc. chim. de France*, nov. 1927, t. XLI p. 1518. — FLORENCE, Thèse Faculté sciences, Paris, 1928.

Ils ont étudié à cet effet l'action hypnotique sur le poisson-chat des divers isomères du bromural (7)

$$\left.\begin{matrix}CH^3\\CH^3\end{matrix}\right\rangle CH\text{—}CH\,Br\text{—}CO\text{—}NH\text{—}CO\text{—}NH^2$$

en examinant comparativement les composés linéaires et ramifiés isomères dans lesquels l'atome de brome est placé successivement sur chacun des carbones de la chaîne.

Dans la série même du bromural (série ramifiée), ils ont étudié un nouveau dérivé, la β-bromovalérylurée

$$(CH^3)^2.CBr.CH^2.CO.NH.CO.NH^2$$

dans lequel l'atome de brome se trouve placé en β ; ils ont constaté que le déplacement du brome d'α en β rend l'action hypnotique moins précoce et abaisse le coefficient de partage.

Dans la série de la méthyléthylacétylurée :

$$\overset{\gamma}{CH^3}\text{—}\overset{\beta}{CH^2}\text{—}\overset{\alpha}{CH}\text{—}CO\text{—}NH\text{—}CO\text{—}NH^2 \quad (\beta'\ CH^3 \text{ sur } CH\alpha)$$

ils ont préparé quatre nouveaux uréides bromés dans lesquels l'atome de brome occupe les positions α, β, β″ et γ. Ces corps sont tous actifs, mais ils le sont d'autant moins que le Br est plus éloigné.

Enfin un acide plus ramifié, l'acide pivalique, leur a fourni une bromopivalylurée CH^{2}BrC.$(CH^3)^2$.CO-NH.CO.NH^2, qui est le plus rapidement actif de tous les bromo-uréides étudiés par eux et dont le coefficient de partage est également le plus élevé (2,02).

Dans la série des uréides linéaires, isomères du bromural, MM. Fourneau et Florence ont préparé trois bromo-uréides ayant leur atome de brome en α, β et γ ; seul le δ n'a pas été obtenu. Ces trois uréides sont dépourvus d'action hypnotique, ce qui confirme, pour les acides normaux en C^5, les observations faites par Tiffeneau et Ardely (8) chez le chien en ce qui concerne l'absence de propriétés hypnotiques pour les uréides α bromés des acides linéaires de C^5 à C^{12}.

D'autre part, quoi qu'en dise Florence, il ne semble pas que le brome joue un rôle spécifique, car si un uréide correspondant non saturé et non bromé comme l'uréide.3.méthyl.2.buténoïque est dépourvu de propriétés hypnotiques, cela tient sans doute à ses constantes physiques non favorables ; en tout cas, comme le constate Florence lui-même, le dérivé dibromé correspondant n'est plus hypnotique, bien qu'il possède deux fois l'élément brome prétendu « narcophore ».

(7) D'après FLORENCE (*loc. cit.*, p. 80), le bromural du commerce serait un mélange de deux α-bromo-uréides, l'uréide α-bromo-isovalérianique et l'uréide α-bromométhyléthylacétique.

(8) TIFFENEAU et ARDELY, *Bull. sciences pharm.*, 1921, t. XXVIII, p. 155 et 241.

Au point de vue de la fixation élective des bromo-uréides hypnotiques sur la substance nerveuse, MM. Fourneau et Florence ont dosé le brome contenu dans diverses régions de l'encéphale chez le chien, et ils ont constaté une électivité très marquée d'abord sur le cervelet, ce qui explique les troubles initiaux de l'équilibration, puis sur la substance grise.

En définitive, on peut conclure avec les auteurs précités que, dans la série des bromo-uréides dérivés des acides en C^5, la propriété narcotique n'existe que pour les acides ramifiés ; elle ne disparaît pas, mais s'atténue par le déplacement du brome de la position α à γ ; cette atténuation peut être compensée par une ramification plus grande de la chaîne. Toutes ces variations du pouvoir hypnotique sont liées aux conditions de solubilité, et il y a dans tous les cas un parallélisme très net entre le coefficient de partage, au sens de Meyer et Overton, et l'activité physiologique.

c. **Sulfonides.** — Bien que le sulfonal et le trional soient de moins en moins employés, l'étude de la série des sulfonalides a été reprise par Reesei (1), qui a examiné l'action hypnotique de la dipropyldiéthylsulfone $(C^3H^7)^2 . C (SO^2C^2H^5)$ et la cyclohexane diéthylsulfone. Ces deux sulfones sont 20 à 30 fois plus actifs sur les têtards que le sulfonal. Le second dérivé est faiblement hypnotique chez le cobaye. La dose mortelle est voisine de la dose hypnotique. Il y a chute de température et le coefficient de partage ne paraît jouer aucun rôle.

d. **Alcools, glycols et leurs uréthanes.** — Grâce à la méthode décrite plus haut et qu'il a appliquée, d'une part, aux alcools saturés homologues de la série acyclique de C^1 à C^7, d'autre part aux alcools amyliques isomères, Lendle (2) a pu conclure que la vitesse d'action anesthésique des alcools monovalents linéaires croît avec le nombre d'atomes de carbone et que l'action anesthésiante de l'alcool amylique tertiaire est plus lente que celle de ses isomères.

L'étude entreprise par Tiffeneau et Dorlencourt concernant l'action hypnotique qu'exercent les phénylglycols disubstitués sur les poissons a été reprise par M[lle] J. Lévy (3) en ce qui concerne la comparaison des effets produits sur des poissons d'eau de mer (Gobius) par divers glycols stéréo-isomères ; des différences très nettes ont été observées entre les deux représentants de chaque paire d'isomères.

Dans le groupe des uréthanes, la découverte par Willstaetter (4) de l'uréthane de l'alcool trichloréthylique (voluntal) a conduit MM. Dox et Yoder (5) à préparer et breveter toute une série d'uréthanes d'alcools tertiaires halogénés dont l'activité comparative n'est pas signalée.

Lendle a appliqué sa méthode rappelée ci-dessus à la comparaison des divers hypnotiques types du groupe des alcools et des uréthanes avec les principaux types des autres groupes. Les diverses substances étudiées par lui au point de vue de leur vitesse d'action anesthésiante sur les poissons dorés (*Goldfische*) se classent comme suit par ordre de vitesse décroissante :

Paraldéhyde > éther et isopral > hydrate d'amylène > uréthane > alcool éthylique > sulfonal > chloral > véronal.

Cet ordre est sensiblement le même que celui qui a été indiqué antérieurement par divers auteurs (6) ; les très légères différences tiennent sans doute à l'espèce employée et peut-être aussi à la nature du milieu qui, notamment dans les expériences de Hara, est l'eau de mer.

Pénétration des hypnotiques et leur localisation. — Jaleski (7) a étudié, en relation avec leur structure chimique et leurs propriétés physiologiques, le passage d'une trentaine de dérivés barbituriques à travers des membranes artificielles contenant diverses cholestérines, comme l'avait déjà fait Fourneau ; les résultats de ces recherches, qui ne sont pas encore terminées, montrent qu'il existe un certain parallélisme entre les propriétés physiques et le pouvoir hypnotique.

La localisation des hypnotiques a fait l'objet d'un certain nombre de travaux non seulement dans la série des bromo-uréides (Fourneau et Florence, voir ci-dessus), mais surtout dans la série des barbituriques. Les résultats les plus intéressants au point de vue théorique en même temps que les plus originaux en ce qui concerne la méthode ont été obtenus par E. et J. Keeser (8) qui, par sublimation dans le vide de fragments de diverses régions de l'encéphale, a pu préciser la localisation des trois dérivés barbituriques (véronal, dial et gardénal) dans le corps strié et surtout dans le thalamus.

VI. — Analgésiques.

Dans le groupe des analgésiques, peu de nouveaux médicaments définis ont été introduits en thérapeutique. On a bien préconisé un homologue de l'aspirine, l'acide acétylcrésotinique (9), dont les propriétés analgésiques et sédatives ainsi que la posologie sont calquées sur celles de l'aspirine et qui présente sur celle-ci l'avantage d'être mieux toléré ; mais il convient d'attendre de plus nombreux essais cliniques. On a également étudié un dérivé pyrazolo-

(1) A. Recsei, *Biochem. Zeitschr.*, 1927, t. CLXXXVIII, p. 405.

(2) Lendle, *Arch. exp. Path. u. Pharm.*, 1927, t. CXXV, p. 287.

(3) J. Lévy, *C. R. Soc. biol.*, 1927, t. XCVII, p. 1226.

(4) Willstaetter et Duisberg, *D. Chem. Ges.*, 1923, t. LVI, p. 2283.

(5) A. W. Dox et L. Yoder, *Brevet américain* n° 1658, 231.

(6) Fruh, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1922, t. XCV, p. 129. — Blume, *Ibid.*, 1925, t. CX, p. 46. — Hara, *Z. ges. exp. Med.*, 1924, t. XLIII, p. 256.

(7) T.-C. Jaleski, *Proc. Indiana Acad. Sc.*, 1927, t. XXXVI, p. 207.

(8) E. Keeser et J. Keeser, *Arch. exp. Path. u. Pharm.*, 1927, t. CXXV, p. 251-6.

(9) Carrière et Gérard, *Bull. Soc. thérap.*, 1926, p. 77.

nique, l'antipyriliminopyrine (1), mais cette substance est plus toxique que le pyramidon et son activité antithermique est moindre.

Par contre, il y a lieu de signaler toute une floraison de nouveaux analgésiques non définis résultant de l'association d'un hypnotique et d'un analgésique ; le type de ces composés est la Véronacétine (véronal et phénacétine) de von Noorden ou l'Asciatine (butylchloral et pyramidon), et surtout le Véramone de Starkenstein (véronal et pyramidon).

Après l'Allonal, qui a été constitué sur le modèle du véramone, sont apparus toute une série de nouveaux venus : la Cibalgine (pyramidon et dial), le Compral (pyramidon et voluntal), la Dormalgine (pyramidon et noctal), et la liste n'en est certes pas close.

Le renforcement de l'action analgésique du pyramidon par chacun des hypnotiques précités est indéniable. Cette question a d'ailleurs fait l'objet d'une étude approfondie par Lœwe (2), non seulement pour ce qui concerne l'aspect général du problème, mais encore pour les divers cas particuliers. Dans le cas de l'association véronal-phénacétine, il y a renforcement de l'action analgésique de la phénacétine ; les deux substances administrées simultanément sont plus actives, en effet, que prises isolément, mais pas autant toutefois que s'il y avait addition pure et simple. Il en est de même pour les mélanges véronal et pyramidon ou antipyrine non seulement pour l'effet analgésique, mais aussi pour la dose mortelle.

Du côté purement physique, la question des associations médicamenteuses a été examinée par divers auteurs (3) qui ont précisé la nature de l'association moléculaire et les proportions de chacun des composants dans les divers eutectiques.

Il est évident que l'action pharmacodynamique de ces médicaments composés et surtout leur activité thérapeutique n'atteint pas toujours son maximum pour les proportions qui correspondent aux associations moléculaires physiques ; il est le plus souvent nécessaire, pour obtenir l'effet maximum, d'augmenter la proportion de l'un ou de l'autre des composants et par conséquent d'effectuer de véritables mélanges et non des combinaisons chimiques ou moléculaires.

VII. — Poisons du système nerveux autonome.

A. Aminoalcools à action sympathomimétique.

- La série de l'adrénaline ne paraît pas avoir été l'objet de travaux synthétiques nouveaux. Par contre, on semble avoir envisagé l'emploi des composés voisins moins actifs, mais aussi moins instables et d'action plus durable, notamment l'adrénalone et l'adrénaline droite. Mais ces produits présentent toujours certains inconvénients de l'adrénaline naturelle, à savoir la durée relativement courte de leurs effets et surtout leur efficacité douteuse par la voie buccale.

Sans doute cette question de l'activité de l'adrénaline par les diverses voies a encore fait l'objet de nouvelles recherches (4). Mais s'il est désormais bien établi que de petites quantités d'adrénaline peuvent pénétrer par le tube digestif et produire notamment de l'hyperglycémie (5) et de la glycosurie, il n'en reste pas moins évident que l'absorption intestinale et rectale et surtout l'absorption stomacale sont insuffisantes (6) pour réaliser des effets vaso-constricteurs utilisables en thérapeutique.

Chez le chien, Ogawa (7) a déterminé les doses minima susceptibles de produire des effets hypertenseurs par les diverses voies ; il a trouvé les chiffres suivants par kilo d'animal : voie intraveineuse 0mg,001, voies parentérales 0mg,005, voie intestinale (grêle) 6 milligrammes ; par la voie stomacale, aucun effet même avec 10 centigrammes par kilogramme. Cette pénétration insignifiante et irrégulière de l'adrénaline par les voies digestives doit être attribuée plutôt à une destruction hépatique qu'à une absence totale d'absorption par les muqueuses digestives.

L'adrénaline, par ses fonctions phénoliques, est en effet très facilement destructible par oxydation et notamment au niveau du tissu hépatique.

C'est ce qui sans doute a conduit à étudier plus spécialement d'autres séries voisines possédant comme l'adrénaline un support phénylé et une chaîne latérale avec fonction alcool et aminée (8), mais ne possédant pas d'oxhydryle phénolique. Le type de ces nouveaux médicaments est l'éphédrine.

1. **Ephédrine.** — L'éphédrine est l'alcaloïde retiré de l'*Ephedra vulgaris* (Ma Huang des Chinois). Cet alcaloïde a été isolé en 1885 par Nagai et son étude pharmacodynamique, effectuée par Miura, la fit classer parmi les poisons excito-sympathiques. C'est seulement à la suite des travaux récents de Chen (9) en 1924 que l'éphédrine fut réellement introduite en thérapeutique, soit sous sa forme naturelle, l'éphédrine cristallisée gauche, soit sous sa forme cristallisée racémique ou éphétonine de Merck.

(1) LIPSCHITZ, WERNER et OSTERROTH, *Z. f. ges. exp. Med.*, 1927, t. LVI, p. 435.

(2) LŒWE et MUISCHNEK, *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1926, t. CXIV, p. 313. — KAER et LŒWE, *Ibid.*, t. CXIV, p. 327; t. CXVI, p. 140 ; 1927, t. CXXVII, p. 308.

(3) SANDCQVIST et HUK, *Arch. Pharm.*, 1927, t. CCLXV, p. 705.

(4) PLUMIER CLERMONT et GAROT, *Arch. int. de physiol.*, 1926, t. XXVI, p. 362. — ASHNER et PISK, *Klin. Woch.*, 1924, t. III, p. 1255.

(5) DORLENCOURT et TRIAS, *C. R. Soc. biol.* 1922, p. 1189.

(6) MENNINGER, *Arch. int. med.*, 1927, t. XL, p. 701.

(7) OGAWA, *Folia pharmacol. Jap.*, 1927, t. IV, p. 64.

(8) On a proposé récemment sous le nom de Salvamine (Schering Kahlbaum) un dérivé de l'aminoalcool le plus simple, l'éthanolamine ; ce composé provient de la combinaison de l'acide gallique avec l'éthanolamine ; il se prescrit dans le rhume des foins à la dose de 5 à 10 centigrammes 3 fois par jour.

(9) CHEN et MEEK, *Journ. of Pharmacol. a. exp. Ther.*, 1926, t. XXVIII, p. 59, 1927.

En réalité, il existe dans l'*Ephedra* d'autres alcaloïdes voisins ; d'une part, la noréphédrine et la méthylnoréphédrine qui ont été isolées par Smith (1), mais non encore étudiées au point de vue pharmacodynamique ; d'autre part, la pseudo-éphédrine, qui est un isomère cristallisé qui a été obtenu synthétiquement par Späth ; elle peut exister sous deux formes optiques, la gauche, qui est la pseudo-éphédrine naturelle, et la droite qui provient du dédoublement de la pseudo-éphédrine cristallisée synthétique. D'après Fujii (2), cet alcaloïde (aux doses fortes) agit comme l'éphédrine, tandis qu'aux doses faibles, il exerce des effets inverses : dilatation des vaisseaux périphériques, augmentation du tonus de l'intestin.

L'application des méthodes synthétiques à l'obtention d'alcaloïdes voisins a permis d'obtenir divers composés homologues et isomères. On trouvera précisément dans ce numéro un mémoire sur quelques-uns de ces produits synthétiques. Tous semblent avoir des actions communes dont les deux principales, au point de vue clinique, concernent les effets sur la pression artérielle et sur la musculature bronchique, sauf, toutefois, ceux qui ont un nombre d'atomes de carbone plus élevé et pour lesquels on observe non pas des effets hypertenseurs, mais une chute de la pression artérielle. Nous ne rapporterons dans cet article que les travaux de l'année courante concernant l'éphédrine naturelle et ses homologues au point de vue de leur action sur la pression artérielle et sur la musculature bronchique et nous renverrons, pour de plus amples détails, à l'article de Kreitmair (3) et à la revue générale de M. Boyer et M[lle] J. Lévy (4).

PRESSION ARTÉRIELLE. — Les récents travaux de Chen, Nagel, Kreitmair ont confirmé l'action hypertensive de l'éphédrine se distinguant de celle de l'adrénaline par deux caractères essentiels qui sont d'un intérêt capital au point de vue des applications cliniques, la plus longue durée des effets et l'efficacité par la voie buccale.

Les travaux récents ont eu surtout pour objet l'étude du siège de l'action de ces alcaloïdes. Tandis que les effets hypertenseurs de l'adrénaline sont transformés par l'ergotinine et l'yohimbine en effets hypotenseurs, il n'en est pas de même pour l'action hypertensive de l'éphédrine qui, d'après Kreitmair, serait seulement diminuée.

De même l'yohimbine n'inverserait pas les effets hypertenseurs de l'éphédrine, mais les affaiblirait. Par contre, elle supprime l'action vaso-constrictive rénale de cet alcaloïde (Raymond Hamet).

Il est vraisemblable que l'éphédrine possède une faible action excito-sympathique, mais ses effets hypertenseurs relèvent surtout d'une action directe sur la fibre lisse des vaisseaux ; en tout cas, elle se distingue notamment de l'adrénaline par la modalité de ses effets. Tout récemment encore La Barre (5) n'a pas pu reproduire chez le chat une syncope éphédrino-chloroformique analogue à la syncope adrénalino-chloroformique de Bardier.

MUSCULATURE BRONCHIQUE. — Comme l'adrénaline, l'éphédrine supprime la contracture bronchique (asthme expérimental) déterminée par la muscarine ou la peptone (Kreitmair) (6) ; ces expériences ont servi de point de départ aux recherches cliniques concernant la thérapeutique de l'asthme pour laquelle l'éphédrine tend à se substituer de plus en plus à l'adrénaline.

Il est intéressant de noter que d'après Tu (7) l'éphédrine élève fortement chez l'homme la ventilation pulmonaire et le métabolisme basal ; elle paraît agir, ainsi que l'adrénaline, comme stimulant du centre respiratoire et peut être utilisée dans les intoxications par les dépresseurs du centre respiratoire comme la scopolamine (Kreitmair) (8).

2. **Homologues, isomères et isologues de l'éphédrine.** — L'homologue inférieur de l'éphédrine ou plutôt de la noréphédrine est la phényléthanolamine ou phénylamino-éthanol $C^6H^5.CHOH.CH^2NH^2$, c'est l'amino-alcool le plus simple de la série cyclique ; il a été étudié par Alles (9) qui a constaté que sur la pression sanguine chez le lapin ce produit exerce une action hypertensive plus marquée que la phényléthylamine $C^6H^5.CH^2.CH^2NH^2$ mais analogue comme durée et comme importance à celle de l'éphédrine, tout en étant initialement plus forte. La toxicité de cet alcaloïde pour le cobaye par voie sous-cutanée est trois fois plus faible que celle de l'éphédrine ; c'est donc une substance qui peut se substituer à l'éphédrine en thérapeutique.

M. Tiffeneau, M[lle] J. Lévy et M. Boyer ont étudié (dans ce numéro voir p. 553) toute une série d'éphédrines (noréphédrines) synthétiques nouvelles, isomères ou homologues de l'éphédrine. Les effets de ces alcaloïdes sont les mêmes que ceux de l'éphédrine, sauf pour les termes plus élevés où l'action hypertensive disparaît pour faire place à un effet hypotenseur.

Dulière (10) a préparé et étudié quelques dérivés tertiaires d'une série homologue de l'éphédrine, notamment les éthers alcoylés de la phényl 1, propanol 1, amine 2 :

$$C^6H^5.CH(OR).CH^2.CH^2.NR^2.$$

Il a obtenu avec ces substances sur le cœur de *R. temporaria* les effets caractéristiques de l'éphédrine ; la nature tertiaire de ces bases n'a donc pas

(1) SMITH, *Journ. of Chem. Soc.*, t. CXXXI, p. 2056.
(2) FUJII, *Journal of oriental Medecine*, 1925, t. III, p. 1.
(3) KREITMAIR, *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* 1927, t. CXX, p. 189.
(4) BOYER et J. LÉVY, *Bull. Sci. pharm.*, 1928.
(5) LA BARRE *C. R. Soc. Biol.*, 1928, XCVIII, p. 863.
(6) KREITMAIR, *Klin. Woch.*, 1926, t. VI, p. 2403.
(7) TU, *Kyoto Ig. Z.*, 1921, p. 411.
(8) KREITMAIR, *Münch. med. Woch.*, 1926, p. 2158.
(9) G.-A. ALLES, *Journ. of Pharm. a. exp. Ther.*, 1927, t. XXXII, p. 121.
(10) DULIÈRE, *C. R. Soc. biol.* 1927, t. XCVI p. 1067.

modifié le type d'action éphédrinique ; l'éthérification de la fonction alcool a, par contre, renforcé la toxicité. Quant à l'éther méthylique de la phénylhamocholine (1) qui est un dérivatif quaternaire, il n'a rien de commun avec l'éphédrine que son action hypertensive ; il s'agit avant tout, comme l'a démontré Simonart, d'un effet nicotinique : hypertension typique et action contracturante sur les muscles striés.

B. **Alcaloïdes parasympathicomimétiques.** — Tandis que les paralysants du parasympathique restent confinés dans le seul groupe atropinique, les excitants constituent des groupes très divers (pilocarpine, ésérine, choline, muscarine, etc.) dans quelques-uns desquels nous aurons certains progrès à signaler.

Pour les alcaloïdes des deux groupes, Polonowski a décrit des dérivés oxygénés à l'azote qu'il désigne en ajoutant au nom original le préfixe *gén*. Ces génalcaloïdes, génésérine, génatropine, etc., ont qualitativement les mêmes effets que les alcaloïdes générateurs, mais au point de vue quantitatif (2) ils se caractérisent par leur très faible toxicité, mais aussi par une diminution de l'activité physiologique qui, heureusement, est moins marquée.

C'est surtout la série de la choline qui a fait l'objet des recherches les plus importantes (3), notamment l'éther acétique de la choline, l'acétylcholine. Villaret, Justin-Besançon (4) ont montré qu'à côté de ses effets vagomimétiques typiques, cette substance produit sur les artérioles une action dilatatrice toute différente de celle des autres vaso-dilatateurs employés en thérapeutique, nitrites, histamine ; elle exerce en conséquence des effets favorables dans divers spasmes vasculaires de causes variées et notamment dans le syndrome de Raynaud. C'est malheureusement un composé instable en solution aqueuse, aussi faut-il préparer ses solutions au moment du besoin.

Les doses usuelles sont de 5 à 10 centigrammes et parfois 15 centigrammes qu'on dissout dans 1 ou 2 centimètres cubes d'eau et injecte par la voie hypodermique.

Dans un tout autre ordre d'idées, on s'est demandé si l'acétylcholine ne constitue pas la substance vagale envisagée par Lœwi comme responsable de l'action inhibitrice cardiaque dans sa théorie de la transmission humorale de l'excitation nerveuse. Déjà, comme l'ont montré Fredericq pour le ventricule et Florkin pour les muscles lisses (5), on sait que l'acétylcholine, comme la substance vagale, diminue la chronaxie, Lambrecht (6) a montré que l'analogie se poursuit du côté de l'imbibition des colloïdes tissulaires qui est augmentée autant par l'acétylcholine que par la substance vagale.

C'est également pour poursuivre cette analogie que Galehr et Plattner (7) ont étudié la destinée de l'acétylcholine dans le sang. Rappelons enfin que c'est dans l'étude de la fixation de l'acétylcholine sur le cœur de grenouille et de sa destruction dans le tissu cardiaque que Clark (8) a effectué ses travaux importants sur la loi d'action de masse.

Les principaux mydriatiques et myotiques se rattachent aux poisons du système nerveux autonome ; l'étude du mécanisme de leur action a été reprise par Poos (9) avec une technique nouvelle consistant dans l'emploi du muscle irien isolé ; Poos a pu conclure que si l'action des mydriatiques et des myotiques parasympathiques s'exerce exclusivement sur le sphincter irien (excitation ou paralysie des nerfs ciliaires courts), l'action des mydriatiques excito-sympathiques (adrénaline, cocaïne, éphédrine) s'excerce non seulement comme on le sait sur le dilatateur mais aussi sur le sphincter par excitation des filets inhibiteurs contenus dans le sympathique.

De nouvelles substances mydriatiques ont été découvertes par Kanao (10) en réduisant le produit de condensation du furfurol avec le nitrométhane : ce sont vraisemblablement des mydriatiques excito-sympathiques du type de l'éphédrine.

VIII. — Cardiotoniques.

A. **Glucides digitaliques.** — Le travail de Cloetta (11), paru en 1926, a montré l'existence dans la feuille de digitale, à côté de la Digitaline cristallisée ou Digitoxine $C^{44}H^{70}O^{24}$, la présence de deux glucides cristallisés : la Bigitaline $C^{40}H^{64}O^{14}$ et la Gitaline $C^{27}H^{28}O^{0}$ dont le mélange constituait jusque-là la fraction gitaline amorphe de Kraft. Au point de vue de l'action cardiaque, ces deux glucides sont voisins et se comportent quantitativement comme la digitaline ; qualitativement, ils sont, l'un et l'autre, deux à trois fois moins actifs que la digitaline ; leur stabilité aux agents hydrolysants est moindre et, de plus, les « génines » formées à côté du digitoxe

(1) A. Simonart, *Arch. intern. pharm. thér.*, 1928, t. XXXIV, p. 15.

(2) D'après Levent (*Gazette des hôpitaux*, 27 janvier 1926), la génésérine diffère notablement de l'ésérine par son action sur la musculature intestinale, dont elle augmente remarquablement la contractibilité.

(3) Sous le nom de Pacyl on a introduit en thérapeutique un dérivé de la chilone à action hypotensive par voie buccale. — F.-H. Lewy, *D. med. Woch.*, 1927, t. LIII, p. 2202.

(4) M. Villaret et Justin-Besançon, *Presse médicale*, 1928, n° 38, p. 593.

(5) Fredericq *C. R. Soc. biol.*, 1925, t. XCII p. 739, Florkin *Arch. int. Physiol.*, 1928, t. XXX.

(6) A. Lambrecht, *C. R. Soc. biol.*, t. XCVIII p. 1246. 1928.

(7) O. Galehr et F. Plattner, *Arch. Phys.*, 1927, 218, p. 488 et 506.

(8) Clark, *J. of Physiol.*, 1926, t. LXII, p. 530 ; 1927, t. LXIV, p. 123.

(9) Fr. Poos, *Arch. exp. Path. Pharm.*, 1926, t. CXXVI, p. 307.

(10) S. Kanao, *J. Pharm. Soc. Japan* 1927, p. 138.

(11) Cloetta, *Acrh. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1926, t. CXII, p. 261-342.

dans leur dédoublement sont dépourvues d'activité cardiaque alors que la digitaligénine (digitoxigénine) n'est que deux fois moins active que la digitaline.

On peut donc, avec Cloetta, distinguer dans la digitale deux types de glucides : le type digitaline, très actif et très stable, et le type gitalique, avec ses deux représentants, moins actifs et moins stables, bigitaline et gitaline.

On est parvenu à effectuer des préparations galéniques ne contenant que la fraction gitalique et qui seraient l'équivalent du Digalène de Cloetta. Une de ces préparations, dont l'activité et la conservation sont parfaites (1), a été introduite dansla Pharmacopée néerlandaise éd. V) sous le nom de *Liquor digitalis*.

Le groupe des autres glucides digitaliques, les digitaliques mineurs, comme on les appelle parfois, qui comprenait déjà l'ouabaïne cristallisée du *Strophantus gratus* et la cymarine cristallisée de l'*Apocynum Cannabinum*, s'est enrichi d'un nouveau glucide cristallisé, le Scillarène, extrait par Stoll et Suer (2) de la scille maritime, *Urginea scilla*, et qui possède les propriétés cardiotoniques et diurétiques de cette drogue ; on l'utilise à la dose d'un demi-milligramme en injection intraveineuse. C'est le moins stable des glucides digitaliques (Haupstein) ; il s'hydrolyse facilement, ce qui explique la difficulté de sa préparation.

Ces divers glucides ont fait l'objet de recherches comparatives concernant leur toxicité sur la grenouille. D'une manière générale, la toxicité des glucides autres que ceux de la digitale est sensiblement identique, ou en tout cas du même ordre de grandeur ; elle est supérieure à celle de la digitaline qui est environ cinq fois plus faible, ainsi que le montre le tableau suivant dont les données des deux premières colonnes sont dues à Uhlmann (3) et celles des deux dernières à Hauptstein (4).

	Dose toxique intraveineuse pour la grenouille en milligrammes.	Toxicité relative ouabaïne = 10.	Dose toxique grenouille (Houghton) en milligr.	Toxicité relative ouabaïne = 10.
Digitaline (Digitoxine)......	»	»	0,005	»
Cymarine	0,00055	8	»	»
Ouabaïne	0,0005	10	0,001	10
Scillarène......	0,004	11	0,0011	9

(1) J.-S. Meulenhoff, *Bull. Fed. int. pharm.*, 1927, t. VIII, p. 201-202.

(2) Stoll et Suter Brevet français 567408 et Certif. d'add. 29105.

(3) *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm.*, 1927, t. CXXII, p. 219.

(4) P. Hauptstein, *Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm.*, 1927, t. CXXVI, p. 121-28.

Du travail de Hauptstein, il résulte également que chez la grenouille, par la voie intraveineuse, l'ouabaïne est le glucoside le plus stable et le plus actif, tandis que le scillarène, le moins stable, est aussi le moins actif. Par les voies stomacale et sous-cutanée, le scillarène serait à peine deux fois aussi actif que par voie intraveineuse; par contre, l'ouabaïne paraît être très altérable dans le tube digestif ou dans son trajet ultérieur, car, par la voie buccale, son activité serait cent fois plus faible que parla voie intraveineuse. C'est là une différence essentielle entre la digitaline, glucide très stable, dont l'activité est plus faible, mais qui produit ses effets aussi bien par la voie buccale que par les voies parentérales, tandis que les glucides mineurs sont surtout efficaces par la voie intraveineuse.

R. Yamanouchi (5) a étudié de même la résorption par les voies buccale et sous-cutanée des extraits alcooliques des diverses drogues digitaliques, et il a trouvé que les chiffres les plus faibles pour la voie buccale s'observent avec le muguet et la scille ; par la voie sous-cutanée, les divers digitaliques sont à peu près identiques ; il a comparé en outre les digitaliques en ce qui concerne l'action irritante locale, les effets vomitifs, l'excitation du vague et la durée de l'action cardiotonique ; à ce dernier point de vue, la digitale l'emporte de beaucoup sur tous les autres digitaliques.

D'après Haupstein, l'adonidine de l'*Adonis vernalis* serait le moins stable des glucides digitaliques mineurs ; il en serait donc probablement de même des deux glucides amorphes isolés par F. et L. Mercier (6), l'Adonidoside et l'Adonivernoside auxquels ces auteurs ont reconnu les propriétés pharmacodynamiques résumées ci-après et dont l'ensemble paraît représenter, d'après eux, l'activité totale de la drogue. L'adonivernoside est le corps dont les effets prédominants s'exercent sur le système nerveux central (action neuro-sédative) et sur la sécrétion urinaire (action diurétique directe) ; l'adonidoside est la substance à action prépondérante sur les muscles : intestin, vaisseaux, cœur (action cardiotonique et vasculaire).

Hydrogénation des glucides digitaliques. — Cloetta, dans son travail de 1926, avait déjà hydrogéné les digitaligénines. Jacob et Hoffmann (7) ont hydrogéné les glucides eux-mêmes, notamment les trois suivants : digitaline, ouabaïne (8), cymarine.

Cette hydrogénation diminue l'activité cardiaque; la toxicité pour le cœur de grenouille devient envi-

(5) R. Yamanouchi, *Tohoku Journ. of exp. med.*, 1927, t. IX, p. 111.

(6) F. et L. Mercier, *Revue de pharmac. et de thérap. expérim.*, p. 1-24, novembre 1927.

(7) Jacob et Hoffmann, *Journ. Biol. Chem.*, t. LXXIV, 1927, p. 787-794.

(8) Une dihydro-ouabaïne préparée par Arnaud avait été étudiée par Vaquez ainsi que par Clerc dès 1919 et s'était montrée beaucoup moins active que l'ouabaïne.

ron vingt fois plus faible au moins pour la dihydro-ouabaïne et la dihydroeymarine.

Substances anhydres ou calculées anhydres.	Toxicité en unités grenouille pour 1 gr. d'animal.	Rapport de toxicité.
Cymarine	1 725 000	23,3 : 1
Dihydrocymarine....	74 000	
Ouabaïne	2 494 000	
Dihydro-ouabaïne	155 000	16,1 : 1

B. Analeptiques cardiaques. — Le camphre, qu'il s'agisse du camphre naturel dextrogyre ou du camphre synthétique racémique que la Commission du Codex a décidé d'introduire dans le formulaire offieiel, reste toujours, en dépit de son insolubilité dans l'eau, et par conséquent sous la seule forme d'huile camphrée, le médicament par excellence du collapsus cardiaque d'origine infectieuse ou opératoire.

Sans doute on a essayé de rendre le camphre soluble soit en introduisant le groupe aminé (1), soit en préparant des dérivés earboxylés ou sulfonés dont les sels de Na sont solubles dans l'eau. Un de ces produits, le sulfoné, a fait récemment l'objet de reeherches qui ont montré que, sur le cœur isolé de lapin arrêté par le potassium, la perfusion par le même liquide de Ringer hyperpotassique additionné de campho-sulfonate de Na fait battre à nouveau le cœur avec la même amplitude qu'avant le poison. Chez le chien chloralosé, il y a augmentation de l'amplitude cardiaque, mais diminution de la fréquence respiratoire. On peut employer des solutions contenant par centimètre cube 20 centigrammes du campho-sulfonate de Na, ce qui correspond à 10 centigrammes environ de eamphre.

Malgré les effets que possèdent ces dérivés solubles du eamphre, c'est dans une voie très différente qu'ont été dirigées pendant ces dernières années les recherches en vue de l'obtention de succédanés du camphre solubles dans l'eau (2) ; nous avons déjà signalé en 1925 quelques-uns des produits proposés ; l'un, l'hexétone (Bayer), est une méthyl.3.isopropyl.5-cyclohexénone.2.3 isomère du camphre (3) et comme lui est insoluble dans l'eau, mais soluble comme la caféine en présence de benzoate ou de salicylate de Na; deux autres analeptiques solubles dans l'eau appartiennent à des séries tout à fait différentes, la coramine (Ciba), qui est la diéthylamide de l'acide nicotique ou pyridine β-carbonique $C^5H^4N.CO.N(C^2H^5)^2$ et le cardiazol qui est un pentaméthylène tétrazol (4).

$$\begin{array}{l} CH^2 - CH^2 - CH^2 \\ | \qquad\qquad\qquad\quad \diagdown N - N \\ CH^2 - CH^2 - C \quad \langle \qquad \| \\ \qquad\qquad\qquad\qquad \diagdown N - N \end{array}$$

Cardiazol.

Après avoir été expérimentés avec succès par divers pharmacologues et prônés par de nombreux cliniciens, voiei que ees trois succédanés sont les uns et les autres fortement discutés.

Modrakowski (5) a montré que chez le lapin morphiné, l'action stimulante respiratoire de l'hexétone est due au salieylate de Na employé comme solvant ; Guns (6) confirme eette opinion en ce qui concerne le lapin chloroformé et constate en outre que dans ce cas l'hexétone est néfaste. Helaers (7) a toutefois montré que, chez le lapin anesthésié au somnifène, salicylate et hexétone ont chacun leur part d'aetion stimulante.

Camp, qui a étudié le cardiazol, estime que ce produit est sans effet apparent sur le cœur normal (8) et que, du point de vue expérimental, son application clinique ne paraît point fondée. Il convient toutefois de reconnaître que c'est surtout sur les cœurs déprimés qu'agissent ces analeptiques.

Enfin Stross (9) a étudié comparativement le camphre et ses trois succédanés. D'après cet auteur, on ne saurait attribuer à la coramine une action cardiaque analogue à celle du camphre, et la question reste ouverte de savoir si dans certains états de collapsus cardiaque aigu la coramine a une efficacité thérapeutique.

Quant à l'hexétone, elle paralyse bien comme le camphre le vague de la grenouille, mais elle n'augmente la puissance du cœur de grenouille normal que d'une manière assez faible et qui reste dans les limites des erreurs d'expérience ; par eontre, sur le même cœur anesthésié au chloroforme, elle n'a pas d'action.

Le cardiazol serait peut-être plus efficaee au point de vue de l'action cardiaque. D'ailleurs, Stross convient que, sur la pression artérielle chez le lapin anesthésié à l'uréthane, les trois succédanés étudiés par lui élèvent la pression artérielle, l'un surtout en intensité, le cardiazol, l'autre en durée, la coramine (10).

(1) Divers dérivés aminés voisins (aminopinane, aminopinène) possèdent une action identique à celle du camphre; toutefois le premier est plus actif sur le cœur de grenouille, dont il augmente l'amplitude (ISCHIKAWA, *Arch. exp. Path. u. Pharm.*, 1927, t. CXXVI, p. 41).

(2) MALIVAUD, Thèse de la Faculté de médecine de Paris, 1927.

(3) D'après ISCHIKAWA (*loc. cit.*), la camphénilone, homologue inférieur du camphre, produit les mêmes effets, mais est également insoluble.

(4) On a proposé également l'homocamfine sans en donner la constitution.

(5) MODRAKOWSKI et SIROSKI, *C. R. Soc. biol.*, 1925, t. XCIII, p. 950.

(6) GUNS, *Arch. int. Pharm. ther.*, 1927, t. XXXIII, p. 379.

(7) E. HELAERS, *C. R. Soc. biol.*, 1926, t. XCV, p. 717.

(8) CAMPS, *J. Pharm. exp. Ther.*, 1928, t. XXXIII, p. 80.

(9) STROSS, *Arch. exp. Path. u. Pharm.*, 1926, t. CXIV, p. 177 ; 1928, t. CXXX, p. 326 et 349.

(10) Voir également NAITO *Jap. Jl. med. Sc. IV Pharmacol.* t. I, p. XII.

Au surplus, les effets expérimentaux du camphre sont discutés (Tamura) et les résultats des divers auteurs discordants. Sanders (1), qui trouve au cardiazol une action renforçante sur la systole, estime que le camphre endommage le cœur plus qu'il ne l'améliore. Becari (2), au contraire, prétend que le cardiazol et la coramine n'ont pas l'action stimulante cardiaque que le camphre déjà manifeste à la concentration de 1 p. 1 000, ou la possèdent seulement à des concentrations qui sont au moins 10 à 20 p. 100 plus élevées et qui sont toxiques.

La question de l'activité des nouveaux analeptiques cardiaques reste donc ouverte. Peut-être le seul point sur lequel les auteurs soient d'accord est-il la faible durée de leurs effets (3).

IX. — Diurétiques.

Aucun progrès marqué n'a été réalisé dans la série purique (4) pas plus que dans la série digitalique où l'apparition du scillarène est de date trop récente pour que les avantages qu'il pourrait présenter sur la digitaline et sur l'ouabaïne comme diurétique cardiotonique aient pu se manifester.

Par contre, dans la série mercurielle qui comprenait jusqu'ici un précieux médicament, le novasurol, plus régulièrement efficace que le calomel et plus maniable que le cyanure de mercure mais présentant encore une toxicité non négligeable, deux nouvelles substances voisines ont fait leur apparition, le Salyrgane (Hœchst) et le Neptal (Poulenc).

Ces deux composés s'obtiennent en faisant agir dans diverses conditions l'acétate mercurique sur un dérivé de l'acide salicylique, l'allylsalicylamide $CH^2 = CH — CH^2 — NH — CO — C^6H^4 — OH$; le mercure se fixe non pas sur le noyau C^6H^5 comme dans le novasurol, mais sur la chaîne allylique (5). Comme ces corps sont insolubles dans l'eau, on les rend solubles, comme on le fait pour le novasurol, en introduisant sur l'OH phénolique un groupe — CH^2 — CO^2Na.

D'après le Dr Girard, du laboratoire de M. Fourneau à l'Institut Pasteur, ces deux composés ont les formules suivantes :

$OH.Hg.CH^2.CH(OCH^3).CH^2.NH.CO.C^6H^4.O.CH^2 — CO^2Na$

Salyrgane.

$OH.Hg.CH^2.CHOH.CH^2.NH.CO.C^6H^4O.CH^2.CO^2Na$

Neptal.

Ces composés s'utilisent en soluté aqueux à 10 p. 100 dont chaque centimètre cube correspond à environ 3cg,75 de Hg et s'emploient soit en injection intraveineuse, soit de préférence par la voie sous-cutanée ; leur solution aqueuse ne coagule pas le sérum.

Toxicité et propriétés diurétiques. — Les essais effectués sur le lapin ont montré que ces deux produits sont d'une toxicité sensiblement identique et inférieure d'un cinquième environ à celle du novasurol. La dose mortelle de salyrgan et de neptal par la voie intraveineuse est d'environ 2cg,9 à 3 centigrammes par kilo d'animal, tandis qu'elle est d'environ 2cg,5 à 2cg,6 pour le novasurol (6). On notera que pour la détermination de la toxicité des dérivés mercuriels dont l'action est lente, M. Fourneau considère comme dose mortelle la plus petite dose qui, dans des conditions sensiblement identiques d'alimentation et d'hydratation de l'animal, provoque la mort dans la semaine qui suit l'injection.

Au point de vue de leurs effets diurétiques, le salyrgan et le neptal ont surtout fait l'objet de recherches cliniques : les unes exclusivement sur le premier de ces produits (7) les autres comparativement sur chacun d'eux. Il résulte de ces recherches que l'action diurétique provoquée par ces sels mercuriels se produit dans les heures qui suivent l'injection ; elle est moins durable pour le salyrgane que pour le neptal. On observe même parfois pour ce dérivé des diurèses répétées qui se poursuivent à plusieurs reprises pendant vingt-quatre ou quarante-huit heures (8).

Cette action diurétique est due, comme pour les autres mercuriaux, non seulement à une action directe sur l'épithélium rénal comme l'ont montré pour le salyrgane les recherches de Gremel (9) sur le système cœur, poumon et reins isolés et perfusés d'après la technique de Starling, mais aussi à une modification de l'équilibre aqueux des tissus qui consiste en une désimbibition de ces tissus (avec entraînement des chlorures), d'où hydrémie et chlorurémie qui sont les facteurs fondamentaux de la diurèse (10).

X. — Modificateurs de la nutrition et de la composition des tissus (11).

A. Iode et Thyroxine. — La question de l'iode

(1) R. Sanders, *Arch. exp. Path. u. Pharm.*, 1927, t. CXXV, p. 358.

(2) Bécari, *Bull. Soc. ital. Biol. Sper.*, 1927, t. II, p. 470.

(3) W. Straub, *Aertzl. Ver. Münch.*, 28 février 1928, in *Klin. Woch.*, 1928, t. VII, p. 918.

(4) Signalons la propriété extrêmement curieuse annoncée par Fröhlich pour les dérivés puriques, comme la théophylline, qui améliorent la circulation et par conséquent l'efficacité des substances médicamenteuses (*Klin. Woch.*, 1927, t. 6, p. 2288).

(5) Meister Lucius et Brunig, Hoechst, *Brevet américain* 99678 (mai 1923). *J. Soc. Chem. ind.*, 1926, p. 218.

(6) Girard, d'après Schmidl, Thèse de médecine, Paris, 1927, p. 12.

(7) Pal, Brunn, Bernheim, etc., voy. Thèse Schmidl, p 107. — M. Grossmann, *Klin. Woch.*, 1926, t. V, p. 11. — G.-H. Agnew, *Can. med. Assoc.*, 1928, t. XVIII, p. 45.

(8) Carnot, Mouquin, Pelissier, etc., voy. Thèse Schmidl, p. 108.

(9) Gremel, *Arch. exp. Path. u. Pharm.*, 1928, t. CXXX, p. 61.

(10) Les diurétiques puriques agissent également en partie par une modification de l'équilibre aqueux des tissus, comme l'admettent de nombreux auteurs et parmi les plus récents Moller (*Klin. Woch.*, 1928, t. VII, p. 465) et Nonnenbruch (*D. med. Woch.*, 1927, t. V, p. 30).

(11) Nous n'examinerons pas certains dérivés appartenant, les uns, au groupe des vitamines (ergostérine irradiée), les autres au groupe des succédanés de l'insuline (synthaline et guanidine), Le premier de ces sujets a déjà été traité dans la revue de MM. Rathery et Kourilsky (*Paris médical*, mai 1928 p. 399) et le second a fait l'objet d'un article spécial de H. Schwab qui, faute de place, ne paraîtra pas ici mais dans un prochain numéro.

et des diverses préparations iodées est une des plus importantes au point de vue de la littérature médicale (1) non seulement à cause de ses applications à la thérapeutique : traitement préventif du goitre (2), et curatif des affections circulatoires (3), actions antiseptiques dans les maladies infectieuses et dans la pratique chirurgicale, mais encore pour l'étude du problème toujours captivant de la pénétration et de la circulation de l'iode dans l'organisme (4) et de son action sur la nutrition et la composition des tissus.

Toutefois, ce qui domine actuellement la question de l'iode, c'est l'étude de son principe actif isolé il y a bientôt dix ans par Kendall, mais dont la constitution a été dévoilée seulement en 1926 par Harington (5) en même temps que la synthèse en a été effectuée presque aussitôt par le même auteur. La thyroxine est en définitive le dérivé tétraiodé de l'éther phénylique de la tyrosine ou plus exactement l'éther diiodophénylique de la diiodotyrosine :

Tyrosine : $HO.C^6H^4.CH^2.CH(NH^2).CO^2H$.
Ether phénylique de la Tyrosine :
$C^6H^5.O.C^6H^4.CH^2.CH(NH^2)CO^2H$.
Thyroxine : $C^6H^3I^2O.C^6H^2I^2 CH^2CH(NH^2)CO^2H$.

L'un des fragments de cette molécule, le groupe diiodotyrosine, est relativement banal ; quant à l'autre fragment diiodé fixé sous forme d'oxyde c'est la première fois qu'on rencontre dans la nature une telle fonction oxyde diphénylique. Depuis un an, la thyroxine synthétique, a été introduite en thérapeutique par diverses firmes (Henning, Hoffmann-La Roche, Schering-Kahlbaum) qui, contrairement à ce qui fut fait pour l'adrénaline, lui ont toutes heureusement conservé son nom, ce qui est, au point de vue thérapeutique, d'une importance capitale à propos d'un médicament aussi actif.

L'identité (6) de ces thyroxines synthétiques avec la thyroxine naturelle a été démontrée par leur action analogue sur les métamorphoses de l'axolotl, sur la résistance de la souris à l'intoxication par l'acétonitrile, enfin sur le métabolisme et la diurèse (7). La dose usuelle est d'environ un quart, un demi ou un milligramme qu'on prescrit en ampoules injectables ou en tablettes par la voie buccale. Pour ce qui concerne les mémoires publiés jusqu'en 1926, on en trouvera une revue complète dans divers articles récents qui concernent surtout, il est vrai, la chimie de la thyroïde et de la thyroxine (8).

On a poursuivi l'étude comparative de la thyroxine et des dérivés iodés ou de l'iode sur la croissance et les métamorphoses. D'après Abderhalden, les iodures ne peuvent accélérer que la croissance ; seules la diiodotyrosine et les protéides iodés accélèrent des métamorphoses (9), comme le fait la thyroxine qui reste de beaucoup le produit le plus actif (10). Seule la thyroxine diiodée, obtenue par une fixation ultérieure d'iode, lui est comparable, quoique encore quarante fois plus faible (Gaddum).

Le métabolisme de l'iode (11) et, d'une façon générale, le métabolisme basal (il y a augmentation des oxydations) (12), enfin les modifications de la taille et des caractères sexuels ont fait l'objet de travaux récents.

La thyroxine a déjà été l'objet de diverses transformations chimiques ; nous avons signalé plus haut son dérivé diiodé moins actif ; on a préparé également le dérivé acétylé, qui a été étudié par Margaret Hoskins (13) ; à la dose de $0^{mg},1$ ce produit injecté sous la peau tous les deux ou trois jours accélère le développement du rat nouveau-né, mais devient rapidement toxique, si bien que le poids des animaux décroît et le développement est défectueux. Bien que des recherches comparatives rigoureuses n'aien pas été faites, l'acétylthyroxine paraît plus toxique que la thyroxine.

B. Fer. — L'étude des dérivés ferreux et ferriques a fait l'objet d'un long et important travail de Starkenstein (14). Il résulte de cette étude que seul l'ion ferreux est actif et que seul il est toxique ; les fortes doses de sels ferreux provoquent en effet une intoxication qui ressemble à la narcose par les sels de magnésium. L'activité des sels ferreux dépend de leur degré de dissociation ; à cet égard, les divers sels peuvent, par ordre de toxicité décroissante, se classer comme suit : chlorure, sulfate, nitrate, acétate, lactate les plus dissociés, c'est-à-dire les sels à acides minéraux sont en effet les plus toxiques.

Les sels ferriques sont inefficaces. Dans l'intoxication par les sels ferreux, l'organisme se défend soit par oxydation, soit par élimination intestinale. Les sels de Ca, notamment Cl^2Ca, peuvent exercer une action antagoniste. L'élimination de l'ion ferreux ou ferrique se fait par l'intestin ; c'est seulement quand le fer se trouve dans un ion complexe soluble que l'élimination peut avoir lieu par l'urine. Ainsi les sels ferreux seraient seuls efficaces. Bickel (15) a objecté qu'on ne saurait se servir de l'action

(1) W.-H. VEIL et R. STURM, *D. Arch. klin. Med.*, 1927, t. CLIV, p. 327.
(2) W.-H. JANSEN et ROBERT, *D. Arch. klin. Med.*, 1927, t. CLVII, p. 224. — DAUTREBANDE et LEMORT, *Bull. Ac. roy. Belgique*, 1927, t. VII, p. 887.
(3) GUGGENHEIMER et FISHER, *Z. ges exp. Mediz.*, 1927, t. LVIII, p. 196.
(4) V. FELLENBERG, *Mitt. Lebensuntersuchngen Hygiene*, 1926, t. XVII, p. 235; *Bioch. Zeitschr.*, 1927, t. CLXXXVIII, p. 339.
(5) HARINGTON, *J. Biol. Chem.*, 1926, t. XX, p. 300.
(6) La thyroxine synthétique est racémique comme la thyroxine naturelle, qui est probablement racémisée au cours de son extraction.
(7) F. HAFFNER, *Klin. Woch.*, 1927, t. VI, p. 1932.
(8) M. GUGGENHEIM, Die Chemie der Inkrete, *Hdbuch d. inn. Sekr.* Habisch, Leipzig, p. 53-79. — BARGER, *Pharm. Journ.*, 1927, t. CXIX, p. 609. — H. BAGGESGAARD, RASMUSSEN *Dank Tidsskr. Farmaci.*, 1927, t. II, p. 8.
(9) E. ABDERHALDAN et J. HARTMANN, *Pflug. Arch. Physiol.*, 1927, t. CCXVIII, p. 261.
(10) J.-H. GADDUM, *Journ. Physiol.*, 1927, t. LXIV, p. 246.
(11) KRAYER, *Arch. exp. Path. u. Pharm.*, 1928, t. CXXVIII p. 116.
(12) K. DRESEL, *Klin. Woch.*, 1928, t. VII, p. 504.
(13) M. HOSKINS, *J. of. exp. Zool.*, 1927, t. XLVIII, p. 373;
(14) STARKENSTEIN, *Arch. exp. Path. u. Pharm.*, 1927. *Klin. Woch.*, 1928, t. VII, p. 846.
(15) BICKEL, *Klin. Woch.*, 1928, t. VII, p. 845.

toxique du fer injecté par la voie parentérale comme critérium de l'efficacité thérapeutique, qui d'ailleurs est démontrée par l'activité de certains dérivés ferriques par la voie buccale. Mais Starkenstein a observé qu'un grand nombre de ces préparations contiennent toujours un peu de sels ferreux qui sont dissous dans l'estomac et qui pénètrent à l'état d'ion ferreux actif. Un autre avantage des sels ferreux est qu'ils ne précipitent pas le sérum ni les albuminoïdes, alors que les sels ferriques même fortement dilués précipitent les protéides et agglutinent les globules rouges lavés.

Les sels ferreux se prêtent donc tout particulièrement à la médication ferrugineuse par la voie sous-cutanée ou intraveineuse, aussi bien que par la voie buccale.

SUR QUELQUES HOMOLOGUES DE LA NOR-ÉPHÉDRINE

PAR

M. TIFFENEAU, Jeanne LÉVY et Paul BOYER

L'éphédrine est un alcaloïde extrait des semences de l'*Ephedra vulgaris* par Nagaï, en 1877. Tandis que ces semences sont depuis plusieurs siècles d'un usage courant dans la thérapeutique chinoise, l'alcaloïde n'a commencé d'être utilisé que depuis quelques années seulement, ce qui tient en partie à son prix de revient élevé et à la difficulté de son obtention à l'état pur. Il existe en effet dans l'*Ephedra vulgaris* divers alcaloïdes voisins, à savoir son isomère stérique, la pseudo-éphédrine, isolée par Merck, et ses homologues, la méthyl-éphédrine et la noréphédrine récemment décrits par Smith. Mais, depuis que la synthèse de l'éphédrine a été réalisée par Späth, puis par Nagaï ainsi que par Fourneau, ce produit a pu être introduit en thérapeutique. Sans doute c'est sous la forme racémique que l'alcaloïde synthétique a été préconisé récemment, mais l'on a prétendu que celui-ci a sensiblement la même activité que l'alcaloïde naturel (gauche). Quoi qu'il en soit, c'est surtout aussi depuis que Chen et, après lui Nagel, et Kreitmair ont montré les propriétés hypertensives et vaso-constrictives durables de cet alcaloïde, même après administration par la voie buccale, que son emploi thérapeutique a de nouveau été envisagé.

La synthèse de l'éphédrine a permis d'attribuer avec certitude à cet alcaloïde la formule suivante : $C^6H^5 — CHO — HCH — (NH — CH^3)\ CH^3$. Par sa constitution chimique, l'éphédrine se rattache donc aux alcaloïdes naturels extraits des organes végétaux ou animaux : adrénaline des capsules surrénales, hordenine des touraillons d'orge et tyramine de l'ergot de seigle, et aussi à tous les produits synthétiques à action sympathico-mimétique. Mais c'est surtout avec l'adrénaline que ses rapports de constitution chimique sont les plus voisins, puisqu'elle possède comme celle-ci une fonction alcool secondaire en α et une fonction aminée secondaire en β et qu'elle n'en diffère que par l'absence des deux fonctions phénoliques en méta et en para qui confèrent à l'adrénaline tout à la fois une activité vaso-constrictive considérable et une fugacité d'effets qu'explique sa plus grande oxydabilité.

$$C^6H^5 — CHOH — CH\ (NHCH^3) — CH^3$$
Ephédrine.

$$(OH)^2\ C^6H^3 — CHOH — CH^2\ (NHCH^3)$$
Adrénaline.

Déjà l'étude pharmacodynamique de la noradrénaline avait montré que la substitution de la fonction amine primaire à une fonction amine secondaire ne diminue que peu le pouvoir et vaso-constricteur de l'adrénaline ; aussi avons-nous jugé intéressant de préparer dans la série de l'éphédrine des dérivés nor, c'est-à-dire à fonction amine primaire. On connaît, d'ailleurs, les propriétés sympathomimétiques d'une amine primaire de constitution analogue et de poids moléculaire voisin, la β-tétrahydronaphtylamine, qui ne diffère des noréphédrines que par l'absence de la fonction alcool et la fermeture de la chaîne. Nous avons fait l'étude complète d'une noréphédrine, isomère de l'éphédrine, la phényl$_1$ butanol$_1$ amine$_2$ qu'on peut appeler nor-homoéphédrine, comme le montrent les formules ci-après :

Nor-homoéphédrine :
$$C^6H^5 — CHOH — CH\ (NH^2) — C^2H^5.$$
Homoéphédrine :
$$C^6H^5 — CHOH — CH\ (NH — CH^3) — C^2H^5.$$
Ephédrine :
$$C^6H^5 — CHOH — CH\ (NH — CH^3) — CH^3.$$

La nor-homoéphédrine possède dans sa molécule deux carbones asymétriques. On peut donc prévoir *a priori* qu'elle existe sous deux formes racémiques : la nor-homoéphédrine et l'isonor-homoéphédrine qui doivent être transformables l'une dans l'autre. Ces deux formes seraient dédoublables en leurs isomères droit et gauche. La nor-homo-éphédrine doit donc exister, comme d'ailleurs il a été démontré pour l'éphédrine, sous six formes différentes. Jusqu'ici nous n'avons préparé qu'une seule forme, inactive sur la lumière polarisée. Nous indiquerons ultérieurement ses constantes physiques.

Ainsi que nous l'exposerons plus loin, la nor-homoéphédrine, comme l'éphédrine elle-même, provoque aux doses moyennes une élévation

durable de la pression artérielle avec vaso-constriction et stimulation cardiaque ; les doses plus fortes déterminent de la dépression cardiaque et une chute de la pression sanguine.

Quant aux trois autres amino-alcools du type de la noréphrédrine étudiés par nous, tandis que l'un, le paraméthoxyphényl$_1$ butanol$_1$ amine$_2$ ou méthoxynorhomoéphédrine possède une action hypertensive et vaso-constrictive analogue à celle de l'éphédrine et de la nor-homoéphédrine, les deux autres, la phényl$_1$ pentanol$_1$ amine$_2$ C^2H^5 — CHOH — CH (NH^2) C^3H^7 et la diphényl$_{1-2}$ éthanol$_1$ amine$_2$ C^6H^5 — CHOH — CH (NH^2) C^6H^5, n'exercent aucune action hypertensive décelable chez l'animal mais provoquent une dépression cardiaque avec abaissement de la pression artérielle.

Il s'ensuit que dans la série des nor-homoéphédrines, possédant les mêmes fonctions alcool en α et amine primaire en β, l'action hypertensive et vaso-constrictive n'est manifeste que pour les termes inférieurs ; elle fait place à une action hypotensive pour les termes élevés.

PHÉNYLBUTANOLAMINE OU NOR-HOMOÉPHÉDRINE

$$C^6H^5 - CHOH - CH \begin{cases} NH^2 \\ C^2H^5 \end{cases}$$

La nor-homoéphédrine a été obtenue (1) par réduction de l'oxime du phénylbutyrylcarbinol C^6H^5 — CHOH — CO — C^2H^5, soit par le sodium et l'alcool absolu, soit par voie catalytique en milieu liquide.

C'est une base incristallisable qui distille à 120-130° sous 25 millimètres et absorbe rapidement l'acide carbonique de l'air, formant ainsi un carbonate cristallisé fusible à 76-78°. Elle donne également un chloro-aurate fusible à 157° et un chlorhydrate bien cristallisé fusible à 225-227°. C'est ce chlorhydrate qui a été utilisé dans nos recherches pharmacodynamiques (2) concernant l'action de la nor-homoéphédrine sur les appareils cardio-vasculaire et respiratoire, ainsi que sur les muscles lisses et la pupille.

I. — Action cardio-vasculaire.

1° Action sur la pression artérielle. — Nous avons effectué tous nos essais sur le chien normal préalablement anesthésié au chloralose, et nous avons toujours opéré par la voie intraveineuse (veine saphène externe). Les effets obtenus se sont montrés différents suivant qu'il s'agit de doses moyennes non répétées ou encore de doses faibles ou moyennes répétées un certain nombre de fois ; nous avons donc examiné séparément les effets des différentes doses répétées ou non.

***a*. Effets des doses moyennes non répétées.** — Après l'injection d'une dose unique inférieure à 10 milligrammes par kilogramme, on observe une élévation progressive et relativement assez rapide de la pression artérielle ; cette élévation est moins brusque et beaucoup moins intense que celle produite par l'adrénaline, mais elle est d'autre part beaucoup plus durable. Pour réaliser un effet hypertenseur comparable à celui produit par les doses moyennes d'adrénaline, il est nécessaire en effet de recourir à des doses cent fois plus élevées ; toutefois la phase d'élévation de la pression se prolonge pendant un temps variant de vingt à trente minutes, alors que l'effet de l'adrénaline ne persiste que quelques minutes.

Il se produit, en outre, comme pour l'adrénaline un ralentissement parfois très marqué des pulsations carotidiennes accompagné d'une augmentation considérable de leur amplitude. C'est ainsi qu'après injection de 2 milligrammes par kilogramme d'animal de nor-homoéphédrine (à l'état de chlorhydrate), le pouls carotidien a passé dans une expérience de 80 à 60 pulsations à la minute et, dans une autre expérience, après injection de 5 milligrammes par kilogramme, de 150 à 100 pulsations à la minute.

Ces deux phénomènes concomitants sont dus, comme dans le cas de l'adrénaline, à une excitation secondaire du vague ; ils disparaissent l'un et l'autre après double vagotomie cervicale, ou après atropinisation, pour faire place à une accélération très marquée. Il convient de noter que le ralentissement et l'augmentation de l'amplitude des pulsations peuvent ne plus s'observer, si l'on opère sur un animal thoracotomisé et soumis à la respiration artificielle ; dans ce cas, le choc opératoire provoque une hypotension si considérable que l'élévation de pression déterminée par les doses moyennes de nor-homoéphédrine n'est pas suffisante pour atteindre le taux d'hypertension susceptible de provoquer chez l'animal normal non thoracotomisé le mécanisme réflexe de défense d'excitation des centres du vague. Aussi n'observe-t-on dans ce cas que l'accélération cardiaque comme dans le cas de l'animal atropinisé.

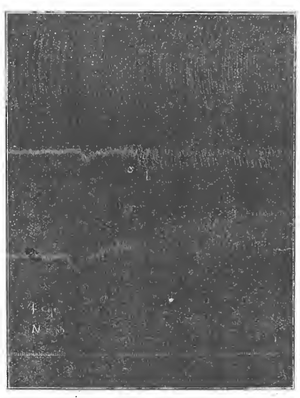
On trouvera dans le tableau inséré plus loin les résultats fournis par l'action de doses uniques inférieures à 10 milligrammes (Exp. 1 à 5). Nous ne rapporterons en détail, que les expériences 4 et 5.

EXPÉRIENCE Nº 4. — Chien de 6 kilogrammes, chloralosé (12 centigrammes par kilogramme), atropinisé (injection intraveineuse de 1 centigramme d'atropine) ; pression

(1) TIFFENEAU et JEANNE LÉVY, *C. R. Ac. sc.*, t. CLXXXIII, p. 969 (1926).

(2) Quelques-unes de ces recherches ont été communiquées à la Société de biologie (*C. R. Soc. biol.*, p. 572-576, t. XLVII, 1927) et à l'Académie de médecine (*Bull. Acad.*, t. XCVIII, nº 29, 1927).

normale de 16 centimètres de Hg ; 150 pulsations par minute.



Action de la norhomoéphédrine sur la respiration (tracé supérieur), *le volume du rein* (tracé moyen), *et la pression artérielle* (tracé inférieur) (fig. 1).

Chien de 12 kilos, chloralosé. Injection intraveineuse de 5,mg8 de chlorhydrate de norhomoéphédrine par kilo. La ligne du bas indique le temps en secondes.

Une injection intraveineuse de 3 milligrammes par kilogramme de chlorhydrate de nor-homoéphédrine produit une élévation de la pression qui atteint 28 centimètres de Hg en deux minutes seize secondes ; la pression se maintient au-dessus de la normale pendant vingt minutes.

Expérience n° 5. — (Voir fig. 1). Chien de 12 kilogrammes, chloralosé (12 centigrammes par kilogramme) ; pression carotidienne normale : 16/15 centimètres de Hg ; fréquence des pulsations : 137 à la minute.

Une injection intraveineuse de 5,8 milligrammes par kilogramme de chlorhydrate de nor-homoéphédrine produit une très légère chute de pression qui dure quatorze secondes, puis la pression s'élève progressivement, jusqu'à 27/17 centimètres Hg, avec de grandes pulsations ralenties (77 à la minute) qui atteignent leur maximum en deux minutes et demie ; pendant la courte phase d'hypotension, le rythme respiratoire est ralenti (26 respirations par minute) puis revient rapidement à son taux normal (17) tout en conservant une amplitude très augmentée.

Dans cette expérience, aucune modification notable du volume du rein ne peut être décelée à l'oncographe.

b. **Effets des doses fortes.** — Dès que l'on dépasse 20 milligrammes par kilogramme par la voie veineuse, on constate, dès la première injection, un abaissement de la pression artérielle qui est parfois inconstant, mais qui se produit invariablement à partir de 30 milligrammes par kilogramme. La chute est brusque et intense, puis la courbe se relève lentement sans jamais atteindre son niveau primitif. Pendant cette phase d'hypotension, une dose moyenne d'adrénaline (1/100 de milligramme par kilogramme) est toujours capable de produire son effet hypertenseur habituel.

c. **Effets des doses faibles ou moyennes répétées.** — Si, après une première injection de

Tableau résumant quelques-unes de nos expériences sur l'action de la nor-homo-éphédrine. Action d'une dose unique, faible ou forte sur la pression artérielle et sur le rythme cardiaque.

Chien.	Poids.	Dose injectée par kg. en mg. par la voie intraveineuse.	Pression carotidienne en cm. de Hg avant l'injection.	Nombre de pulsations carotidiennes par minute avant l'injection.	Pression carotidienne 2 à 3 minutes après l'injection lors du maximum de l'action hypertensive.	Nombre des pulsations par minute lors de la phase d'élévation maximum de la pression.
N° 1 ...	11 kg.	1 mg.	17/15	120	32/16	60
N° 2 ...	7,500	2mg,7	20/17	100	25/18	36
N° 3 ...	7,100	2mg,7	17/16	60	23/18	40
N° 4 ...	6 kg. *atropinisé*	3mg,3	16	150	28	Accélération cardiaque.
N° 5 ...	12 kg.	5 mg. 8	16/15	137	24/17	77
N° 6 ...	6,500	30 mg.	16/15	110	4 centimètres.	Chute brusque de la pression, qui se relève lentement ensuite.
N° 7 ...	4 kg.	60mg,5	17	90	Chute brusque et immédiate de la pression après l'injection et mort de l'animal.	

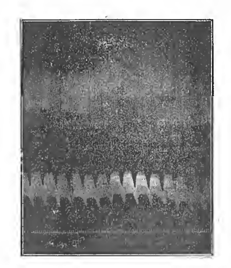
chlorhydrate de nor-homoéphédrine de 2 à 5 milligrammes par kilogramme, on répète la même dose de dix en dix minutes, on constate qu'après chaque nouvelle injection l'effet hypertenseur diminue d'intensité, puis après un nombre d'injections d'autant moindre que la dose est plus forte il se produit exclusivement une action hypotensive. Ainsi, déjà aux doses de 2 à 5 milligrammes par kilogramme, la deuxième injection n'élève plus la pression et parfois même l'abaisse ; quant à la troisième injection, elle est toujours hypotensive (abaissement de 4 à 6 centimètres de Hg), mais toutefois cet effet est très passager et, après deux à trois minutes, la pression revient à son niveau primitif. Aux doses de 10 à 15 milligrammes par kilogramme, l'hypotension produite par la deuxième ou la troisième injection est plus marquée et surtout plus durable ; la pression se relève progressivement et légèrement, mais elle ne revient jamais à son niveau primitif. Quant aux doses très faibles de un demi-milligramme par kilogramme répétées de cinq en cinq minutes, c'est seulement à la cinquième ou la sixième injection qu'elles provoquent une chute appréciable de la pression artérielle.

2° **Action cardiaque.** — *a.* **Action sur le cœur des mammifères.** —Cette étude a été effectuée par la méthode de suspension sur le cœur *in situ* chez le chien chloralosé, soumis à la respiration artificielle. L'inscription des contractions de l'oreillette et du ventricule droits est obtenue à l'aide de deux tambours manipulateurs; l'extrémité des leviers est reliée respectivement par un fil aux parois ventriculaire et auriculaire, les tambours manipulateurs étant eux-mêmes reliés par un tube de caoutchouc à deux tambours inscripteurs.

Avec les doses moyennes qui élèvent la pression artérielle, il se produit des phénomènes de stimulation cardiaque. C'est ainsi que $2^{mg},5$ par kilogramme de nor-homoéphédrine en injection intraveineuse provoquent de l'accélération cardiaque (la fréquence peut passer par exemple de 150 pulsations à 188 à la minute) en même temps qu'il y a une augmentation nette de l'amplitude de l'oreillette et du ventricule. Nous avons déjà fait remarquer que dans de telles conditions expérimentales (animal à thorax ouvert), l'action ralentissante du rythme par excitation des centres du vague ne se produit plus, ou est très faiblement marquée. Avec les doses hypotensives, c'est-à-dire avec les doses fortes (20 à 25 milligrammes par kilogramme) injectées en une fois ou avec les doses moyennes ou faibles répétées plusieurs fois, on observe uniquement des phénomènes de dépression cardiaque, à savoir diminution de l'amplitude des contractions auriculaires et ventriculaires, arythmies, systoles avortées ou d'amplitude inégale, tous phénomènes qui demanderaient, pour être tout à fait caractérisés, une étude électrocardiographique, mais qui, déjà, sur les tracés mécaniques, décèlent une dépression cardiaque profonde. Celle-ci est passagère si la dose injectée est relativement faible, beaucoup plus durable si la dose est plus forte. C'est ainsi que chez un animal qui, en plusieurs fois, avait reçu 56 milligrammes par kilogramme, on a constaté une fibrillation auriculaire avec diminution considérable de l'amplitude et de la fréquence des pulsations, puis fibrillation ventriculaire terminale et arrêt du cœur en diastole.

Voici, entre autres expériences, deux cas très typiques.

EXPÉRIENCE N° 8. — Chien $8^{kg},5$, chloralosé (12 centigrammes par kilogramme), thoracotomie, respiration artificielle ; fréquence cardiaque : 130 à la minute.
à la minute, et surtout une augmentation considérable
Une injection intraveineuse de $5^{mg},3$ par kilogramme



Action de la nohomoéphédrine sur le cœur « in situ » : tracé auriculaire (supérieur) ; *tracé ventriculaire* (inférieur) (fig. 2).
Chien de $8^{kg},6$ chloralosé. Injection de 5 milligrammes par kilo, de chlorhydrate de norhomoéphédrine. La ligne du bas indique le temps en secondes.

(voir fig. 2) produit immédiatement de l'accélération : 170 pulsations de l'amplitude de l'oreillette, alors que l'amplitude du ventricule n'a pas changé.

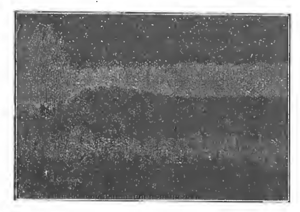
Une injection de $23^{mg},5$ par kilogramme sur le même chien (voir fig. 2 *bis*) produit une diminution notable de l'amplitude auriculaire et ventriculaire avec bradycardie (85 pulsations à la minute) ; le retour à la normale s'effectue lentement en trente minutes.

EXPÉRIENCE N° 9. — Chien de 8 kilogrammes, chloralosé (12 centigrammes par kilogramme) ; thoracotomie.

1° Injection intraveineuse de 2 milligrammes par kilogramme ; fréquence cardiaque 100, augmentation de l'amplitude auriculaire.

2° Injection de $6^{mg},25$ par kilogramme ; fréquence cardiaque 120 ; diminution de l'amplitude.

3° Injection de trois doses de 6mg,25 par kilogramme ; diminution progressive de l'amplitude auriculaire et ventriculaire. Bradycardie. Puis fibrillation et mort.



Action de la nohomoéphédrine sur le cœur « in situ » : tracé auriculaire (supérieur), *tracé ventriculaire* (inférieur) suite du tracé 2 (fig. 2 *bis*).

Chien de 8kg,5. Injection de 23mg,5 par kilo de chlorhydrate de nor-éphédrine. La ligne du bas indique le temps en secondes.

b. Action sur le cœur des animaux à sang froid. — Cœur de grenouille. — Nous avons utilisé la technique de la perfusion continue par l'aorte et nous avons constaté que la nor-homoéphédrine diminue l'amplitude, ralentit la fréquence et arrête le cœur en diastole. Le tableau ci-après indique le temps nécessaire pour produire l'arrêt cardiaque aux diverses concentrations.

Concentrations	Temps nécessaire pour l'arrêt du cœur.
1/2 000	
1/5 000	5 minutes.
1/50 000	24 —
1/500 000	2 heures.
1/1 000 000	Le cœur est ralenti, il s'arrête parfois après un temps prolongé.

Dans quelques cas isolés seulement (à 1/20 000 et 1/500000), nous avons constaté des phénomènes d'augmentation d'amplitude analogues à ceux signalés par Chen et Meek (1) pour l'éphédrine et que nous n'avons pas pu reproduire avec ce dernier alcaloïde (2).

Cœur d'escargot. — Nous avons étudié également l'action de la nor-homoéphédrine sur un organe musculaire, le ventricule isolé de l'*Helix pomatia*, dont les réactions aux poisons sont le plus souvent différentes de celles des êtres plus élevés dans la série animale et présentent par conséquent un certain intérêt au point de vue de la pharmacodynamie comparée.

Nous avons opéré d'après la technique de H. Cardot (3). Les effets varient suivant la concentration, c'est-à-dire aux taux de 1 p. 50, 1 p. 20 et au-dessus il y a arrêt presque immédiat et contracture systolique. A des dilutions dix fois plus faibles, c'est-à-dire à partir de 1/500, il se produit un ralentissement progressif mais avec augmentation marquée de l'amplitude ; de plus, ainsi qu'on l'obtient avec les faibles concentrations d'adrénaline, on constate une arythmie particulière caractérisée par des arrêts temporaires suivis de trois ou quatre contractions dont la première est d'une amplitude plus grande, conséquence probable du repos qui la précède.

Enfin, aux dilutions cent fois plus faibles (1 p. 5 000 et au-dessous), on n'observe qu'un simple effet de ralentissement progressif non différenciable de celui que produit normalement la fatigue de l'organe, et qui, dans les limites de temps d'une expérience, ne va pas jusqu'à l'arrêt complet.

3° Action vasomotrice. — *a.* Action vasomotrice rénale. — L'étude de l'action vasomotrice rénale de la nor-homoéphédrine nous a fourni des résultats très variables. Comme Chen l'avait observé pour l'éphédrine, nous avons le plus souvent constaté de la vaso-constriction rénale chez le chien (pléthysmographie *in situ*); mais cette vaso-constriction est presque toujours faible et de plus ne correspond pas exactement à l'élévation de la pression carotidienne. Parfois l'effet sur le volume du rein s'est montré tout à fait nul, malgré une action hypertensive manifeste. Enfin, dans d'autres cas, le volume du rein a suivi les variations de la pression. En définitive, la nor-homoéphédrine possède une action vaso-constrictrice rénale peu marquée et parfois inconstante.

***b.* Perfusion des pattes postérieures de la grenouille.** — Nous avons opéré suivant la technique de Trendelenburg (4) et nous avons observé, après injection dans l'aorte abdominale d'un centimètre cube de solution à 2 p. 100, une diminution notable du nombre de gouttes du liquide écoulé ; ce nombre, dans certains cas, passe de XVIII à I goutte pendant un même laps de temps.

Une injection de 1 centimètre cube à la concentration de 1 p. 100 réduit au quart le nombre de gouttes écoulé de IV à I goutte, alors qu'à la concentration de 1 p. 100, on n'obtient plus aucun effet.

4° Mécanisme de l'action cardio-vasculaire. — Pour élucider le mécanisme de l'action cardio-vasculaire de la nor-homoéphédrine, nous avons eu recours à deux sortes d'expériences. Les unes concernent l'action de ce produit sur la

(1) Chen et Meek, *J. Pharm. a. exp. Ther.*, t. XXVIII, p. 31-57, 1926 ; t. XXVIII, p. 59-76, 1926.

(2) Jeanne Lévy et Paul Boyer, *loc. cit.*

(3) Paul Boyer et Henry Cardot, *J. phys. et path. générale*, t. XXIV, p. 701, 1926.

(4) Trendelenburg, *Arch. f. exp. P. u. P.*, t. LXIII, p. 161.

pression après paralysie des vaso-constricteurs, les autres après exclusion des surrénales.

a. **Action sur la pression après paralysie des vaso-constricteurs.** — Cette étude a été faite sur le chien chloralosé dont les vaso-constricteurs avaient été paralysés par injection de yohimbine dans les conditions précisées par Raymond Hamet; cette paralysie a d'ailleurs été vérifiée par l'injection d'adrénaline qui, dans ce cas, produit une chute de pression. Avec la nor-homoéphédrine nous n'avons jamais observé de chute de pression ; parfois sans doute l'effet hypertenseur est moins intense que chez l'animal non yohimbinisé, mais le plus souvent il ne présente aucune différence. La nor-homoéphédrine semble donc agir principalement sur les fibres lisses des vaisseaux, ainsi que l'admettent pour l'éphédrine Nagel (1), Kreitmair (2) et Raymond Hamet (3).

EXPÉRIENCE N° 10. — Chien de 10 kilogrammes, chloralosé (12 centigrammes par kilogramme) ; pression carotidienne 8-10 cm.; respiration artificielle ; les deux pneumogastriques sectionnés ; injection intraveineuse de 25 milligrammes de yohimbine en quatre fois. Les vaso-constricteurs sont paralysés, comme l'indique le renversement de la courbe adrénalinique.

Une injection de 6 milligrammes par kilogramme de chlorhydrate de nor-homoéphédrine fait passer la pression à 15 centimètres de Hg.

EXPÉRIENCE N° 11. — Chien de 8 kilogrammes chloralosé (12 centigrammes par kilogramme) ; pression carotidienne 10 cm., respiration artificielle ; les deux pneumogastriques sont coupés. Injection intraveineuse de 25 milligrammes de yohimbine. Le renversement de la courbe adrénalique est vérifié. Une injection de 8 milligrammes par kilogramme de nor-homoéphédrine fait monter la pression artérielle à 14 centimètres de Hg.

b. **Action sur la pression après ligature des vaisseaux surrénaux.** — Dans le but de rechercher si l'action vaso-constrictive de la nor-homoéphédrine ne résulte pas, comme pour la nicotine, d'une action sur la surrénale provoquant une libération d'adrénaline, nous avons étudié l'action de cette base sur l'animal après exclusion fonctionnelle des surrénales, mais non après surrénalectomie comme l'avaient fait pour l'éphédrine Gradinesco et Marcu.

On effectue la ligature des vaisseaux surrénaux ainsi qu'une ligature périsurrénale circulaire, de façon à réaliser une exclusion parfaite des surrénales. On vérifie par la compression des glandes surrénales qu'elles ne déversent plus dans le torrent circulatoire d'adrénaline. Dans ces conditions, nous n'avons constaté aucune modification de l'effet hypertenseur habituel de la nor-homoéphédrine chez le chien. Si l'adrénalino-sécrétion joue un rôle dans l'action hypertensive de la nor-homoéphédrine, ce rôle est certainement bien faible.

EXPÉRIENCE N° 12. — Chien de 8 kilogrammes, chloralosé (12 centigrammes par kilogramme); exclusion des surrénales. Pression carotidienne 10-8 centimètres Hg. Fréquence des pulsations 120 à la minute. Une injection de 6mg,25 par kilogramme produit une élévation progressive de la pression artérielle qui atteint 19-7 centimètres Hg et ne revient à son taux normal qu'après vingt minutes.

II. — Action sur l'intestin isolé.

Nous avons opéré d'après la technique classique de Magnus, en plongeant un fragment d'intestin de chien dans du liquide de Tyrode maintenu à 37° grâce à un thermostat. Nous avons dans tous les cas observé un abaissement du tonus et un arrêt des mouvements péristaltiques.

L'activité de la nor-homoéphédrine nous a paru légèrement plus faible que celle de l'éphédrine. Ainsi, alors que l'éphédrine naturelle à la concentration de 1/40 000 (Chen et Schmidt) produit un abaissement très net du tonus et une inhibition complète des mouvements péristaltiques, la nor-homoéphédrine à la même concentration (1/40 000) produit une baisse à peine esquissée du tonus, baisse qui s'accentue et s'accompagne de paralysie des mouvements de l'intestin si l'on répète cette dose. Aux concentrations supérieures, 1/20 000, 1/10 000, 1/5 000, ces phénomènes sont tout à fait nets. Il se produit une baisse rapide du tonus et un arrêt complet de la péristaltique.

III. — Action sur la pupille.

L'instillation dans l'œil du cobaye d'une goutte de solution huileuse de nor-homoéphédrine à 1 p. 10 produit après dix minutes une mydriase qui se maintient pendant deux heures et demie environ. Dans les mêmes conditions, cette mydriase est moins considérable chez le chat et insignifiante chez le chien.

Le chlorhydrate de nor-homoéphédrine en solution aqueuse provoque une mydriase nette chez le cobaye par instillation dans l'œil, mais à cette concentration la solution est un peu irritante.

IV. — Toxicité.

Nous avons étudié la toxicité de la nor-homoéphédrine uniquement par la voie sous-cutanée chez le cobaye, et nous avons constaté qu'à partir de 130 milligrammes par kilogramme la mort de l'animal se produit en quinze ou vingt minutes environ ; elle est précédée d'un affaissement puis

(1) NAGEL, *Archiv. f. exp. Path. u. Pharm.*, t. CX, p. 129-141, 1925.

(2) KREITMAIR, *Archiv. f. exp. Path. u. Pharm*, t. CXX, p. 189-228, 1927.

(3) RAYMOND HAMET, *C. R. Soc. biol.*, t. XCVII, p. 618-619, 1927.

d'une paralysie du train postérieur avec périodes intermittentes entrecoupées de crises convulsives généalisées.

A l'autopsie, le cœur bat encore faiblement ; la mort survient par arrêt primitif de la respiration. Signalons que sur le cobaye et par la même voie sous-cutanée Chen a donné pour l'éphédrine des chiffres légèrement supérieurs : 400 à 425 milligrammes par kilogramme.

Signalons aussi que chez le chien la dose de 60 milligrammes par kilogramme injectée par voie intraveineuse provoque une chute brutale et définitive de la pression : l'animal meurt par brusque syncope cardiaque.

Expérience n° 13. — Chien de 4 kilogrammes, chloralosé (12 centigrammes par kilogramme) ; pression carotidienne normale : 17 centimètres Hg; fréquence des pulsations : 90 à la minute.

Une injection de 60mg,5 par kilogramme produit une chute brusque de la pression et la mort de l'animal.

***

PHÉNYL 1. PENTANOL 1. AMINE 2

$C^6H^5-CHOH-CH(NH^2)-C^3H^7$

Cet amino-alcool, comme son homologue, a été préparé (1) par réduction de l'oxime de la phényl$_1$ pentanol$_1$ one $_2$ soit par le sodium et l'alcool absolu, soit par voie catalytique en milieu liquide. Il fournit un carbonate fusible à 70-72° et un chlorhydrate cristallisé fusible à 170°. C'est ce dernier que nous avons utilisé dans nos essais pharmacodynamiques. Nous avons étudié successivement son action sur l'appareil cardio-vasculaire de quelques animaux et sur l'intestin isolé de chien.

I. — Action cardio-vasculaire.

Nous avons effectué cette étude sur le chien (pression artérielle), la grenouille, l'escargot (cœur isolé).

1° **Action sur la pression artérielle.** — Quelles que soient les doses employées, nous n'avons jamais observé d'élévation de la pression artérielle.

Les très faibles doses de 2 à 4 milligrammes par kilogramme ne donnent lieu à aucun phénomène cardio-vasculaire. Aux doses de 5 milligrammes par kilo, on observe une chute légère et passagère de la pression qui s'accentue aux doses de 1 centigramme par kilogramme.

Expérience n° 1. — Chien de 9 kilogrammes, chloralosé ; 16 respirations à la minute et 105 pulsations à la minute. (La pression en centimètres de Hg est 16 centimètres.) L'animal reçoit successivement en injections intraveineuses 2 milligrammes, 4 milligrammes, 5 milligrammes par kilogramme.

On n'observe ni modification de la pression artérielle, ni modification du volume du rein, ni modification de la fréquence respiratoire.

Expérience n° 2. — Chien de 5kg,200, chloralosé

	Temps	Fréquence des pulsations.	Pression en centimètres de Hg.
Normal	0	140	15
Injections successives de 5 mg. par kg..	10′		
	10′ 24″	136	14
	10′ 56″	140	15
Injection 1 cg. par kg.	25′ 56″		11
	28′		15
Injections successives de 1 cg par kg	43′		
	43′ 13″	140	3
	1 h. 3′	140	

Expérience n° 3. — Chien de 15kg,5, chloralosé. Injection intra veineuse de 12 milligrammes par kilogramme la pression artérielle s'abaisse de 12 à 3 centimètres de Hg.

2° **Action cardiaque.** — Nous avons étudié l'action de ce produit sur le cœur isolé d'*Helix pomatia* et de *Rana temporaria* (animaux d'hiver).

a. **Helix pomatia.**

Aux faibles doses on observe une augmentation marquée de l'amplitude, tandis qu'aux doses plus fortes on observe une diminution progressive de l'amplitude avec arrêt systolique, comme l'indique le tableau suivant :

Doses	Temps nécessaire pour la mort systolique du cœur.	Observations.
1/100	80″	
1/500	10′	Ralentissement puis diminution de l'amplitude et arrêt systolique.
1/1 000	20′	Ralentissement et augmentation de l'amplitude dans une première phase, puis diminution de l'amplitude progressive et arrêt.

b. **Grenouille.** — Cœur isolé, perfusion continue.

Comme la nor-homoéphédrine, la phénylpentanolamine diminue l'amplitude, ralentit le rythme et arrête le cœur en diastole ; mais il paraît plus toxique, car, à la dose de 1/1 000, il arrête le cœur en vingt minutes.

3° **Action vasomotrice.** — Perfusion des pattes postérieures de la grenouille. Après injection de 1 centimètre cube d'une solution à 1 p. 100, le nombre de gouttes de Ringer perfusé passe de XVIII à I goutte ; après 2 centimètres cubes d'une solution à 1 p. 100 le nombre des gouttes passe de XX à I mais cet effet est plus fugace que pour une concentration plus forte.

(1) Tiffeneau et J. Lévy, *C. R. Ac. Sc., loc. cit.*

II. — Action sur l'intestin isolé.

La phénylpentanolamine provoque un abaissement du tonus et un arrêt temporaire des contractions pendulaires à la dose de 1/80 000. La chute du tonus est encore plus nette et l'arrêt des contractions paraît définitif à la concentration de 1/25 000.

***

DIPHÉNYL 1. 2. ÉTHANOLAMINE

$C^6H^5-CHOH-CH(NH^2)C^6H^5$

Nous avons utilisé la diphényl$_{1-2}$, éthanol, amine$_2$, fusible à 165°-166°, préparé par réduction de la benzoïne oxime par l'amalgame de Na (1).

I. — Action sur l'appareil cardio-vasculaire.

Nous avons effectué cette étude sur le chien (pression artérielle), la grenouille et l'escargot (cœur isolé).

1° **Action sur la pression artérielle.** — Même avec de faibles doses, nous n'avons jamais pu obtenir d'élévation de la pression artérielle.

EXPÉRIENCE N° 1. — Chien de 8kg,300, chloralosé (12 centigrammes par kilogramme). Des injections répétées de 3 milligrammes, 1 centigramme, 2 centigrammes provoquent une légère chute de pression avec ralentissement du rythme respiratoire. La mort survient après injection de 6 centigrammes de produit.

2° **Action cardiaque.** — *a.* **Cœur de chien.** — Cœur *in situ*, méthode de suspension, respiration artificielle.

Nous avons observé une action dépressive sur le cœur avec diminution de l'amplitude des contractions auriculaires et ventriculaires, fibrillation auriculaire aux fortes doses et ralentissement marqué des pulsations.

EXPÉRIENCE N° 2. — Chien de 8kg,300, chloralosé, thorax ouvert, respiration artificielle ; fréquence cardiaque : 240 pulsations à la minute.

Injection intraveineuse de 1 centigramme par kilogramme. A cette dose, on observe une diminution considérable de l'amplitude de l'oreillette, qui fibrille par instants, et aussi du ventricule dont le ralentissement est durable. La fréquence tombe de 240 pulsations à 150 à la minute.

Une nouvelle dose de 2 centigrammes par kilogramme provoque une fibrillation permanente de l'oreillette et une diminution de l'amplitude du ventricule qui se ralentit de plus en plus et s'arrête finalement en diastole au bout de six minutes.

b. **Cœur d'escargot.** — Aux doses de 1 p. 100 à 1 p. 1 000 on observe un ralentissement cardiaque avec arrêt systolique.

Le tableau suivant indique le temps nécessaire pour l'arrêt systolique du cœur en fonction de la concentration.

DOSES.	TEMPS nécessaire pour la mort systolique du cœur.	OBSERVATIONS.
1/100	30 secondes.	
1/200	120 —	
1/500	15 minutes.	L'arrêt du cœur est précédé d'un ralentissement marqué.
1/1000	20 —	Avant l'arrêt du cœur, ralentissement important des pulsations qui passent de 72 à 14.

c. **Cœur isolé de grenouille. Perfusion continue.** — Aux doses faibles, cet amino-alcool diminue progressivement l'amplitude des pulsations, tandis qu'aux doses plus fortes, l'amplitude est tout d'abord augmentée, ainsi qu'il est indiqué sur le tableau suivant.

DOSES.	TEMPS nécessaire pour la mort du cœur.	OBSERVATIONS.
1/100	10' à 16'	Ralentissement progressif, augmentation légère de l'amplitude.
1/1000	22' à 25'	Diminution progressive de l'amplitude et de la fréquence. La fréquence passe de 60 à 40 après 20 minutes.

3° **Action vaso-constrictive. — Perfusion des pattes postérieures de la grenouille.** — Un centimètre cube d'une solution à 2 p. 100 produit un ralentissement notable du nombre de gouttes de Ringer perfusées qui passe de XXX à I.

Un centimètre cube d'une solution à 1 p. 100 ralentit également la vitesse de perfusion (le nombre de gouttes perfusées passe de XXIV à I).

Deux centimètres cubes d'une solution à 1 p. 500 n'ont pas d'action sur la vitesse de perfusion.

II. — Action sur l'intestin isolé.

La diphényléthanolamine provoque un abaissement du tonus et un arrêt du péristaltisme aux doses de 1/25 000.

(1) SODERBAUM, *Ber. d., chem. ges.* t. XXVIII, p. 2523, 1895.

***

PARAMÉTHOXYPHÉNYL. 1. BUTANOLAMINE. 2
$CH^3O-C^6H^4-CHOH-CH(NH^2)C^2H^5$ (1) ou
MÉTHOXY-NOREPHÉDRINE.

Nous avons étudié l'action pharmacodynamique du chlorhydrate de paraméthoxyphénylbutanolamine fusible à 161-162° sur l'appareil cardio-vasculaire du chien, de la grenouille, et de l'escargot.

I. — Action cardio-vasculaire.

1° **Action sur la pression artérielle.** — On observe avec cet amino-alcool comme avec la nor-homoéphédrine une hypertension durable. Il semble que l'effet hypertenseur soit plus important et qu'aux doses répétées il persiste plus longtemps qu'avec la nor-homoéphédrine.

EXPÉRIENCE N° 1. — Chien de 18 kilogrammes, chloralosé ; pression 16 centimètres Hg. Fréquence : 100 pulsations à la minute.

1° Une injection intraveineuse de 5 milligrammes par kilogramme produit une chute de pression immédiate et passagère pendant quelques secondes, puis la pression s'élève progressivement, atteint après trois minutes 22 millimètres de Hg et se maintient à ce niveau pendant une demi-heure. La fréquence des pulsations est très ralentie : 60 pulsations par minute.

2° Une nouvelle injection de 5 milligrammes par kilogramme est faite après une heure. Elle détermine après une légère chute passagère de la pression une élévation moyenne de celle-ci avec augmentation de l'amplitude.

EXPÉRIENCE N° 2. — Chien de 8 kilogrammes ; pression de 12 centimètres de Hg ; fréquence : 100 pulsations.

On observe après injection intraveineuse de 6 milligrammes par kilogramme, comme dans l'expérience précédente, une élévation de la pression artérielle qui atteint son maximum en trois minutes.

EXPÉRIENCE N° 3. — Chien de 8kg,5. Pression de 12 centimètres de Hg. Des injections intraveineuses répétées de 5 milligrammes par kilogramme provoquent, tout d'abord, un effet hypertenseur qui peu à peu diminue et fait place à l'hypotension.

2° **Action cardiaque.** — *a.* **Chien.** — L'inscription des contractions auriculaires et ventriculaires du cœur de chien par la méthode de suspension montre une action nulle sur l'amplitude et la fréquence aux doses faibles de 5 milligrammes à 1 centigramme par kilogramme. Action dépressive cardiaque aux doses plus fortes.

EXPÉRIENCE N° 4. — Chien de 8 kilogrammes, chloralosé, thorax ouvert. Respiration artificielle ; fréquence cardiaque : 120 pulsations à la minute. Injection intraveineuse dans la saphène externe.

1° Deux injections successives de 5 milligrammes et de 1 centigramme par kilogramme provoquent une légère diminution de l'amplitude auriculaire ;

2° Une nouvelle injection de 1 centigramme par kilogramme provoque une diminution considérable de l'amplitude du ventricule et de l'oreillette qui fibrille par instants. Le ralentissement ventriculaire est de plus en plus marqué. La mort du cœur en diastole a lieu quinze minutes après l'injection.

b. **Escargot.** — L'arrêt systolique du cœur, qui se produit en quelques secondes aux fortes doses, est précédé d'un ralentissement des pulsations et d'une augmentation légère de l'amplitude à la dose de 1/500.

DOSES.	TEMPS nécessaire pour la mort systolique du cœur	OBSERVATIONS.
$\frac{1}{100}$	20 secondes.	
$\frac{1}{200}$	2 à 3 minutes.	
$\frac{1}{500}$	40 minutes.	La mort est précédée d'un ralentissement considérable des pulsations avec une légère augmentation de l'amplitude.

c. **Grenouille. Cœur isolé. Perfusion continue.** — On observe l'arrêt du cœur dans un temps variable avec la concentration. Cet arrêt est précédé d'une diminution de l'amplitude et d'un ralentissement du rythme.

DOSES.	TEMPS nécessaire pour la mort systolique du cœur.	OBSERVATIONS.
$\frac{1}{100}$	5 minutes.	
$\frac{1}{200}$	10 à 15 —	
$\frac{1}{500}$	50 —	Ralentissement et diminution progressive de l'amplitude.

3° **Action vasomotrice. — Perfusion des pattes postérieures de la grenouille.** — Pour une injection de 1 centimètre cube d'une solution à 1 p. 100 de gouttes, le nombre de gouttes de Ringer perfusées passe de XXXIV gouttes à I goutte alors que 1 cm^3 d'une solution à 1 p. 500 n'a aucune action.

II. — Action sur l'intestin isolé.

Le paraméthoxyphénybutanolamine provoque un abaissement du tonus à la dose de 1/25 000 et un arrêt des contractions sans diminution du tonus à 1/125 000.

(1) Ce produit a été préparé par M. Paul Weill au laboratoire de pharmacologie de la Faculté de médecine.

DOSAGE BIOLOGIQUE DE LA DIGITALE

PAR

M. TIFFENEAU, Mlle Jeanne LÉVY et M. PICHOT

Malgré les imperfections qui sont inhérentes à toutes les méthodes de dosage biologique, tant à cause de la variabilité du matériel expérimental vivant que par les différences de sensibilité des divers animaux, les avantages qu'elles présentent sur les méthodes chimiques sont dans certains cas si marqués que ces dernières ont dû parfois céder le pas aux méthodes biologiques. La digitale est précisément dans ce cas, non seulement en raison de la nature diverse et des proportions variables des glucides cardio-toniques qu'elle renferme et qu'il est difficile de doser individuellement, mais encore à cause de la possibilité de l'existence de combinaisons de ces divers glucides entre eux ou avec d'autres substances, et peut-être aussi de la présence de substances antagonistes.

Pour ces diverses raisons le dosage biologique de la feuille de digitale et de ses préparations est devenu une nécessité de premier ordre. Diverses pharmacopées, celles des États-Unis tout d'abord, puis récemment celles de l'Allemagne, de la Hollande et de la Suède, ont introduit dans leurs formulaires officiels l'obligation du titrage physiologique de la feuille de digitale et de ses préparations officinales.

Parmi les méthodes de dosage biologique de la digitale, les plus caractéristiques sont incontestablement celles qui ont pour objet de déterminer les doses susceptibles de provoquer, en un temps donné, la mort du cœur, soit chez un hétérotherme comme la grenouille, soit chez un mammifère comme le cobaye, le lapin ou le chat ; tantôt on emploie le cœur isolé irrigué par perfusion, tantôt le cœur *in situ* étudié sur l'animal entier après injection progressive ou unique du produit essayé. Enfin, pour éliminer les causes d'erreur, résultant des différences de sensibilité des divers animaux ou de leurs variations saisonnières, on tend de plus en plus à exprimer la toxicité non pas en valeur absolue, mais comparativement à un étalon international dont la préparation a été effectuée par le regretté professeur Magnus d'Utrecht et dont la distribution est assurée par les soins du Dr Dale du « National Institut for medical research » de Londres.

Dans ces conditions, les détails techniques ont une importance moindre, pourvu que, dans les essais effectués comparativement avec le produit essayé et l'étalon, la même technique ait été rigoureusement suivie.

Parmi les méthodes énumérées ci-dessus, la plus précise semble être celle qui a été décrite par Hatcher (1) puis modifiée par Magnus et qui consiste à injecter par perfusion continue dans la fémorale du chat un infusé de poudre de digitale préparée dans des conditions bien définies.

Cette méthode offre en effet l'avantage de permettre l'injection d'une notable quantité de liquide et, par conséquent, de pouvoir solubiliser le maximum de principes actifs contenus dans la poudre de digitale. Au contraire, dans la méthode sur la grenouille, on est obligé d'injecter dans un sac lymphatique une quantité limitée de liquide, ce qui implique une dissolution imparfaite des principes actifs.

Un autre avantage que présente la méthode de perfusion chez un animal comme le chat, c'est que chaque expérience fournit un chiffre représentant le nombre de centimètres cubes d'infusé nécessaire pour produire l'arrêt cardiaque. Au contraire, dans les méthodes par injection sous-cutanée d'une dose unique, celle-ci peut être trop forte ou trop faible, et par conséquent amener trop vite l'arrêt cardiaque ou inversement ne pas le provoquer. On doit, dans ces conditions, employer un plus grand nombre d'animaux et tenir compte du pourcentage des survies (2). La méthode de perfusion se montre donc comme une des plus pratiques et des plus sûres. C'est cette méthode que nous nous sommes proposé d'étudier en l'appliquant à d'autres animaux de laboratoire. Avant d'exposer toutes nos recherches, nous décrirons brièvement le mode opératoire préconisé par Magnus.

On utilise des chats pesant de 1kg,700 à 2kg,700, auxquels on injecte par perfusion continue dans la fémorale un infusé de digitale qui provoque après un certain temps l'arrêt du cœur de l'animal. On détermine ainsi la dose nécessaire pour amener la mort par arrêt cardiaque dans un temps limité. Après anesthésie et installation de la respiration artificielle, on entretient une anesthésie modérée à l'éther. On utilise un infusé à 0,5 p. 100 préparé extemporanément comme suit : On introduit 1gr,25 de poudre de digitale dans un vase de porcelaine avec 20 centimètres cubes d'eau froide ; on chauffe au bain-marie jusqu'à ce que la température atteigne 90°. A ce moment on laisse en contact pendant quinze minutes. Quand le liquide est refroidi, on ajoute de l'eau pour compléter les 250 centimètres cubes, puis 2gr,25 de ClNa pour rendre la solution isotonique. L'infusé filtré est introduit dans une

(1) HATCHER et BRODY, *Am Jl. Pharm*, 1910, LXXXII, 360.

(2) Le pourcentage des survies, lorsqu'il est méthodiquement étudié, peut permettre une évaluation assez sûre de l'activité des produits examinés (BURN, Methods of biological Assay).

burette graduée tenant lieu de vase de Mariotte et on le laisse s'écouler à vitesse constante dans la veine fémorale du chat. L'extrémité inférieure de la burette est reliée à la canule fémorale par un tube de verre en spirale plongé dans un bain-marie maintenu par un thermostat à une température de 37°. La vitesse d'écoulement est choisie de telle façon que la durée de l'essai varie entre trente-cinq et quarante-cinq minutes. On choisit la concentration du liquide de manière qu'il s'écoule un centimètre cube par minute. On détermine la dose nécessaire pour amener l'arrêt du cœur; cet arrêt, qui est précédé d'une période de tachychardie et de convulsions asphyxiques, se reconnaît facilement par l'inspection et la palpation du thorax. Au surplus, on s'assure que le cœur ne bat plus en procédant à l'ouverture du thorax.

La poudre étalon de 1926 a été préparée de telle sorte que la dose mortelle soit de 89^{mg},7 par kilogramme d'animal (la détermination a été faite sur 23 chats). Ainsi 1 gramme de poudre étalonnée contient 11,1 doses mortelles par kilo de chat. L'écart moyen entre la valeur d'une détermination et la valeur moyenne de l'ensemble des titrages effectués est plus petit que $6,67 \times \sqrt{n-1}$, *n* étant le nombre de chats utilisés (1).

Bien que cette méthode donne des résultats suffisamment précis, elle n'est pas exempte de critiques. D'après Mac Ferlane et Masson (2), s'il existe des chats moyennement résistants à la digitale, il en est d'autres dont la résistance est très grande et qui fournissent par conséquent des chiffres beaucoup plus forts, ce qui élève la valeur du taux moyen des essais effectués. Or, tandis que certains auteurs éliminent systématiquement ces chiffres qu'ils considèrent comme aberrants, d'autres en tiennent compte dans leurs moyennes.

D'autre part, il est parfois difficile et toujours onéreux de se procurer des chats en quantité suffisante pour effectuer le nombre d'essais requis tant sur le produit essayé que sur l'étalon servant de comparaison.

Nous nous sommes proposé d'appliquer au chien la méthode de dosage de Hatcher-Magnus. Non seulement les réactions de ces animaux sont généralement plus régulières, mais on peut dans les grandes villes se procurer ces animaux en quantité suffisante et à des prix abordables. Nos essais nous ont montré que le chien peut être utilisé avec autant de succès que le chat pour le titrage physiologique de la digitale.

Voici quelles sont les conditions que nous avons coutume de suivre. Les chiens utilisés sont choisis de poids variant de 6 à 10 kilogrammes, ils sont soumis à la respiration artificielle. L'anesthésie est obtenue préalablement par injection intraveineuse de 10 à 12 centigrammes de chloralose par kilogramme d'animal. Le liquide dont on veut déterminer la toxicité est introduit par perfusion continue dans la veine fémorale de l'animal; sa température est d'environ 20°, mais nous n'avons pas constaté qu'il soit nécessaire de le réchauffer par un thermostat. Le débit de la solution est maintenu constant pendant toute la durée de l'expérience, et il est réglé de telle sorte que la mort de l'animal survienne entre vingt-cinq et trente-cinq minutes.

I. Toxicité de l'ouabaïne ; sa constance aux diverses concentrations. — Pour nous assurer de la valeur de la méthode et de la constance des résultats aux diverses concentrations, nous avons effectué une première série d'essais avec l'ouabaïne cristallisée Arnaud (Nativelle).

Voici les moyennes obtenues pour des concentrations allant de 0^{mg},0125 à 0^{mg},025 par centimètre cube et avec une vitesse de perfusion réglée de telle façon que la mort survienne en un laps de temps de trente minutes environ, quelle que soit la concentration.

TABLEAU I. — **Doses toxiques de l'ouabaïne aux diverses dilutions.**

Concentration de l'ouabaïne utilisée par centimètre cube, en milligramme.	Nombre d'expériences.	Moyenne des doses toxiques en centièmes de milligr. par kilo d'animal.	Durée de l'injection.
0,0125	4	18,1	25 à 26 min.
0,0166	4	18	28 à 34 —
0,025	4	19	24 à 31 —

Ainsi, en injectant la même dose d'ouabaïne par kilogramme d'animal et par minute, mais en faisant varier la concentration dans les proportions indiquées ci-dessus, on observe une toxicité sensiblement constante. Le chien, quelles que soient sa race et son origine, a donc une sensibilité cardiaque suffisamment uniforme pour pouvoir être utilisé dans les dosages des toxicardiaques, et l'on peut compter sur la valeur des résultats obtenus même lorsque la concentration n'est pas identique, pourvu que la mort de l'animal survienne dans un même laps de temps.

II. Toxicité des infusés de digitale. Influence du taux de l'infusé. — Nous nous sommes proposé de rechercher, en utilisant un même lot de poudre de digitale, si les résultats obtenus varient notablement suivant qu'on emploie des infusés à 1 p. 100 ou à 2,5 p. 100. Tous les essais ont été effectués en partie double sur l'étalon du laboratoire français et sur l'étalon international.

(1) LIND VAN WYNGAARDEN, *Arch. exp. Path. et Pharm.* 1926, t. 113, p. 40; t. 114, p. 21.

(2) MAC FERLANE et MASSON, *Journal of pharm. and. exp. therap.*, 1927 XXX, p. 293.

TABLEAU II. — **Toxicité de la digitale avec l'infusé à 1 p. 100.**

Poids du chien en kilogrammes.	Nombre de centimètres cubes injectés.	Temps de l'injection en minutes.	Nombre de centimètres cubes par kilogramme.
	a. ÉTALON DU LABORATOIRE.		
7,8	167	33	21,4
9,1	222	33	24
9,1	175	32	19,2
6,2	112	42	19,6
6,5	140	32	21,5
7,8	156	30	20
		Moyenne..	$\frac{84,2}{4}$ = 20,9
	b. ÉTALON INTERNATIONAL.		
9,5	240	40	25
10	217	31	21,7
13,5	290	90	21,5
6,1	102	27,5	16,7
6	82	22	13,6
		Moyenne..	19,7

TABLEAU III. — **Toxicité de la digitale avec l'infusé à 2,5 p. 100.**

Poids du chien en kilogrammes.	Nombre de centimètres cubes.	Temps de l'injection en minutes.	Nombre de centimètres cubes par kilogramme d'animal rapporté à un infusé à 1 p. 100.
	a. ÉTALON DU LABORATOIRE.		
6,3	62	28	24,6
10,5	91,5	29	21,7
10,4	88	29	21,1
10,2	85	27,5	20,8
10,5	98,5	32	23,4
8	83	28	25,9
15	120	20	20
5	44,5	21,5	22,2
9,5	77	28	20,2
9	71,5	26	19,8
7,2	68	33	23,6
7,5	59,5	25	19,8
		Moyenne....	22
	b. ÉTALON INTERNATIONAL.		
7,6	58	31	19
7,2	45	25	15,6
8	62,5	32	19,5
7,1	60,5	31,5	22,11
7	54,5	28,5	19,4
7,1	65	34	22,8
7,7	68,5	25	22,2
		Moyenne....	19,9

Les résultats consignés dans les tableaux ci-dessus permettent de formuler les conclusions suivantes :

1° Pour des taux d'infusé variant entre 1 et 5 p. 100, la dose toxique pour le chien est sensiblement la même, à savoir, d'une part, 19cc,9 pour l'étalon international et, d'autre part, 21 à 22 centimètres cubes pour l'étalon du laboratoire.

2° La valeur de l'étalon du laboratoire est environ 88,6 p. 100 à 92 p. 100 de celle de l'étalon international.

3° La dose mortelle de l'étalon international pour le cœur de chien est de 198 milligrammes par kilogramme d'animal, et un gramme de cet étalon contient 5 doses mortelles pour un kilogramme de chien.

On notera que la sensibilité cardiaque du chien est nettement plus faible que celle du chat. Aussi faut-il employer, par kilogramme d'animal, 45 à 50 centimètres cubes d'infusé à 0,5 p. 100 pour obtenir l'arrêt cardiaque, alors que le même infusé amène la mort du chat avec une quantité de liquide de 15 à 20 centimètres cubes par kilogramme.

Cette faible sensibilité du cœur du chien à la digitale rend nécessaire l'emploi de quantités de liquide assez importantes ; aussi avons-nous expérimenté une autre méthode déjà employée par Hatcher ainsi que par Rowntree et Macht (1) et consistant à provoquer une partie de l'intoxication par un poison d'activité constante comme l'ouabaïne et d'achever l'intoxication par l'infusé à titrer. Avant d'exposer les résultats que nous a fournis cette méthode (Voy. § V), nous relaterons les expériences que nous avons faites avec l'infusé à 2,5 p. 100.

III. Dosage de quelques poudres de digitale au moyen d'un infusé à 2,5 p. 100. — Nous avons étudié la valeur relative de trois poudres prélevées dans trois drogueries françaises différentes et les avons comparées à l'étalon international et à l'étalon du laboratoire. Voici les résultats obtenus en employant des infusés aqueux de digitale à 2,5 p. 100 préparés comme l'infusé à 1 p. 100 du procédé Magnus.

TABLEAU IV. — **Activité comparée de diverses digitales (2).**

Poudres	Nombre d'expériences.	Dose mortelle par kilogramme en milligrammes.	Activité comparée.
Étalon international...	7	198	100
Étalon du laboratoire ..	12	220	88,6
Poudre M.	5	210	93
Poudre N.	8	248	78
Poudre O	5	220	88

(1) ROWNTREE et MACHT, *Jl. Am. Méd. Ass.*, 1916, LXVI, 870.

(2) Les poudres examinées contenaient tantôt environ 8 p. 100 d'eau (étalon international et poudre O), tantôt plus de 8 p. 100 (poudre N), tantôt moins (poudre M); pour ces deux dernières, les chiffres trouvés ont été corrigés de façon à rapporter le résultat à un taux uniforme de 8 p. 100.

Ces divers essais montrent que, sur les trois poudres examinées, deux (M et O) sont voisines, à moins de 15 p. 100 près, de l'étalon international ; une troisième titre seulement 78 p. 100 ; peut-être ce titre un peu faible tient-il à ce que cette poudre contenait plus de 8 p. 100 d'eau et avait subi de ce fait une certaine altération.

IV. Toxicité des infusés de digitale après perfusion préalable d'une solution d'ouabaïne. — Nous avons exposé plus haut que, si l'on veut employer, comme dans la méthode de Magnus, les infusés à 0,5 p. 100, il faut injecter des quantités totales de liquide assez considérables (environ 440 centimètres cubes pour un chien de 10 kilogrammes). Nous nous sommes demandé si cette quantité ne pourrait pas être abaissée en perfusant préalablement une quantité constante d'ouabaïne. Voici les résultats obtenus en perfusant préalablement soit 50 p. 100 (tableau V), soit 60 p. 100 (tableau VI) de la dose mortelle d'ouabaïne.

TABLEAU V. — **Toxicité de la digitale après injection préalable de 50 p. 100 de la dose mortelle d'ouabaïne.**

a. ÉTALON DU LABORATOIRE.

Poids du chien.	Nombre de centimètres cubes d'ouabaïne contenant 0mg,025 par centim. cube.	Durée de la perfusion d'ouabaïne en minutes.	Quantité d'infusé de digitale à 1 p. 100 injectée pour obtenir la mort.	Duré de la perfusion de l'infusé de digitale en minutes.	Quantité d'infusé à 1 p. 100 de digitale injectée par kilogramme d'animal (centimètres cubes).
5,80	22	15	95	24	16,3
10,50	38,9	15	148	18	14,09
7,80	29,6	15	134	17	17
8,70	33	15	152	17	17,4
7,60	28,8	15	156	20	20,5
6,60	25	15	130	17	19,7
9	34,2	15	163	15	18,1
7,80	29,6	15	140	15	17,9
				Moyenne.	17,6

b. ÉTALON INTERNATIONAL.

Poids du chien.	Nombre de centimètres cubes d'ouabaïne contenant 0mg,025 par centimètre cube.	Durée de la perfusion d'ouabaïne en minutes.	Quantité d'infusé de digitale à 1 p. 100 injectée pour obtenir la mort.	Durée de la perfusion de l'infusé de digitale en minutes.	Temps total.	Quantité d'infusé à 1 p. 100 de digitale injecté par kilogr. d'animal (centimètres cubes).
8,80	33,5	15	124	13	28	14,07
6,80	25	15	110	16	31	16,16
7,0	26,4	15	113	15	30	16,1
					Moyenne.	15,44

Si l'on fait d'après les résultats de ces essais le rapport de l'étalon du laboratoire à l'étalon international, on trouve que le premier est 87 p. 100 du second.

TABLEAU VI. — **Toxicité de la digitale après injection préalable de 60 p. 100 de la dose mortelle d'ouabaïne.**

Poids du chien.	Nombre de centimètres cubes d'ouabaïne contenant 0mg,025 par centimètre cube.	Durée de la perfusion de l'ouabaïne en minutes.	Quantité de digitale à 1 p. 100 injectée pour obtenir la mort.	Durée de l'injection de l'infusé de digitale en minutes.	Temps total.	Quantité d'infusé de digitale à 1 p. 100 injectée par kilogr. d'animal (centimètres cubes).
a. ÉTALON DU LABORATOIRE.						
8	40,4	15	78	13	28	9,7
6,4	32	15	41	9	24	6,4
6,9	34,5	15	63,5	16	31	9,2
6,4	32,5	15	61,5	17	32	9,4
7,4	37	15	77	18	33	10,4
					Moyenne.	$\frac{45,1}{5} = 9$
b. ÉTALON INTERNATIONAL.						
8	40	15	60	12	27	7,5
6,1	30,5	15	50	14	29	8,2
8	40	15	94	19	34	11,7
6	30	15	55	16	31	9,1
						7,2
					Moyenne.	$\frac{43,7}{5} = 8,7$

Si l'on fait, comme pour le tableau V, le rapport de l'étalon du laboratoire à l'étalon international, on trouve que le premier est égal à environ 96 p. 100 du second. Comme les résultats antérieurs (tableau II) montrent que l'étalon du laboratoire est d'environ 88 à 92 p. 100 de l'étalon international, il s'ensuit que la méthode suivie dans les expériences du tableau VI est moins exacte que celle du tableau V. Ce que cette méthode a permis de gagner comme économie de liquide a été perdu en sensibilité.

Quoi qu'il en soit, il est possible de titrer une poudre de digitale par perfusion d'un infusé de cette poudre après injection préalable d'une dose connue d'ouabaïne, à condition, bien entendu, que l'on opère toujours avec une quantité limitée d'un même échantillon d'ouabaïne et qu'on effectue la comparaison avec l'étalon de digitale.

Conclusions générales. — 1. La méthode d'Hatcher-Magnus pour le dosage biologique des glucides cardiotoniques par perfusion veineuse chez le chat peut être appliquée également chez le chien. Les résultats obtenus avec un glucide

cristallisé pur comme l'ouabaïne sont constants, même à des dilutions différentes, si la vitesse de perfusion est réglée pour qu'il pénètre une même quantité de glucide par unité de temps.

2. Cette méthode a été appliquée à diverses poudres de digitale et donne des résultats très constants, même en recourant à des infusés à 1 et à 2,5 p. 100.

3. Dans certains cas, on pourra appliquer une méthode mixte consistant en une injection préalable d'une quantité connue d'ouabaïne et en perfusion du produit à essayer. Toutefois, cette méthode nécessite une mise au point plus parfaite en ce qui concerne la quantité d'ouabaïne à injecter initialement.

POUVOIR ANESTHÉSIQUE DE LA COCAINE ET DE QUELQUES-UNS DE SES SUCCÉDANÉS

PAR

J. RÉGNIER

Pharmacien de l'hôpital Ambroise-Paré.

Il est nécessaire de connaître, aussi exactement que possible, la valeur anesthésique des corps que l'on tend à substituer à la cocaïne. D'une part, en effet, le chimiste qui les crée doit être guidé dans ses recherches synthétiques. D'autre part, le clinicien, pour exercer un choix judicieux, doit être renseigné sur les qualités des corps qu'on lui présente ; il lui faut connaître leur action sur les différents appareils nerveux, leur puissance anesthésique et leur toxicité, enfin leur comportement dans les solutions aqueuses : conservation, stérilisation, action de corps adjuvants comme l'adrénaline ou les sels de potassium, etc.

Il était donc particulièrement utile de mettre au point des méthodes de mesure du pouvoir anesthésique, et d'appliquer ces méthodes à l'étude de ces diverses questions. Malgré que des essais nombreux aient été faits par divers auteurs, j'ai cru devoir m'engager à mon tour dans cette voie, m'attachant à n'employer que des techniques aussi rigoureuses que possible et à vérifier par des expériences multiples la valeur de ces techniques. Après avoir succinctement exposé les principes qui m'ont guidé, je donnerai les premiers résultats obtenus dans l'étude de la cocaïne et de quelques-uns de ses succédanés.

Les anesthésiques locaux agissent différemment selon les régions du corps où ils sont appliqués. Tel anesthésique très puissant, s'il est introduit par injection dans les tissus, peut exercer une action anesthésique bien plus faible lorsqu'il est appliqué sur les muqueuses ou sur la cornée, ou vice versa. Il faudra donc, pour étudier un corps nouveau, établir son pouvoir anesthésique d'une part sur les troncs nerveux, d'autre part sur les terminaisons nerveuses.

Pour ce qui concerne les *anesthésies de la cornée*, j'ai proposé (1) une méthode de mesure basée sur le déclenchement du réflexe oculo-palpébral par excitations rythmées au moyen d'un crin fin ; cette méthode permet de suivre l'évolution entière de l'effet anesthésique ; elle permet de traduire par des chiffres et par des courbes non seulement la durée de l'analgésie, mais encore son intensité. Des comparaisons faites à intervalles rapprochées avec des solutions de titre connu de chlorhydrate de cocaïne permettent d'estimer la valeur d'un produit par rapport à celle du chlorhydrate de cocaïne choisi comme type. Les essais de contrôle montrent une limite d'erreur inférieure à 20 p. 100, ce qui est acceptable pour une méthode physiologique.

Plus tard, avec H. Cardot, nous avons abordé l'étude de l'action *anesthésique sur les troncs nerveux*. Les notions et techniques indiquées par L. Lapicque ont apporté une définition parfaite de l'excitabilité du nerf, avec un procédé rigoureux de sa mesure. Nous avons étudié, grâce à ce procédé, l'influence de l'anesthésique d'abord sur le nerf moteur, puis sur le nerf sensitif. Comme l'avaient déjà vu L. Lapicque et ses élèves, cette influence est marquée, pour l'un et pour l'autre appareil, par des variations en sens inverse des deux paramètres de l'excitabilité : rhéobase et chronaxie. Nous avons cherché à transformer ces données qualitatives en méthodes pratiques pouvant servir à l'estimation du pouvoir anesthésique.

Nous avons utilisé pour l'étude de la conductibilité motrice les fibres motrices de *Rana esculenta*, en prenant comme test le mouvement du muscle gastrocnémien. Pour l'étude de la conductibilité sensitive, nous avons agi sur les fibres sensitives du sciatique, avec comme test les mouvements des doigts de la patte opposée. Nous nous sommes attaché à suivre la variation de la chronaxie.

(1) *Bull. sc. pharm.*, t. XXX, p. 580-646, 1923.

Cette variation est en effet bien plus régulière que celle de la rhéobase et bien plus régulière encore que les variations du temps nécessaire pour atteindre l'inexcitabilité, temps généralement choisi comme test par les auteurs cités plus haut. Après avoir constaté que la chronaxie, sous l'influence de l'anesthésique, s'abaissait jusqu'à un minimum variable selon les doses, et remontait ensuite, nous avons déterminé la loi de variation de cette baisse en fonction de la teneur des solutions en chlorhydrate de cocaïne. Cette loi s'exprime, aussi bien pour les nerfs sensitifs que pour les nerfs moteurs, par une courbe régulière qui, en s'élevant, tend à devenir, pour les doses élevées, parallèle à l'axe des abscisses. Un fait fondamental sépare pourtant, de ce point de vue, les deux sortes de nerfs : les variations égales de chronaxie sont obtenues sur le nerf sensitif par des doses sensiblement dix fois plus faibles que sur le nerf moteur. Pour connaître la force anesthésique d'un produit, il ne s'agit donc plus que de trouver les doses qui provoquent une baisse de chronaxie figurant sur la partie favorable de notre courbe. Par un calcul très simple on en déduit la valeur anesthésique du produit par rapport à celle du chlorhydrate de cocaïne.

Des expériences de contrôle ont été faites pour estimer l'exactitude de nos méthodes. Celle (1) proposée pour l'étude de la conductibilité motrice nous a donné une limite d'erreur voisine de 35 p. 100. L'erreur devient nettement plus petite si on a soin de faire de nombreuses expériences et d'en prendre les moyennes. L'autre méthode (2), qui concerne la conductibilité sensitive, donne une limite d'erreur inférieure à 20 p. 100.

Ayant à ma disposition ces trois méthodes d'essais qui s'appliquent aux divers appareils nerveux susceptibles d'être envisagés dans l'anesthésie locale pratique, j'ai pu aborder l'étude d'un certain nombre d'anesthésiques synthétiques, anciens et nouveaux. Sans entrer ici dans le détail des expériences, j'ai présenté dans le tableau suivant la valeur anesthésique *moyenne*, sur chacun des trois appareils nerveux, des principaux corps étudiés. La valeur anesthésique du chlorhydrate de cocaïne a toujours été prise comme unité. Les solutions étaient faites avec une eau bidistillée de *p*H 6,0-6,2. Les solutions étaient toujours employées récentes, préparées au moment même de leur emploi.

(1) *Bull. sc. pharm.*, t. XXXIII, p. 10, 1926.
(2) *Bull. sc. pharm.*, t. XXXIV, p. 641, 1927.

Substances anesthésiques étudiées.	Cornée.	Nerf moteur.	Nerf sensitif
—	—	—	
Chlorhydrate de cocaïne (officinal)	1	1	1
Chlorhydrate de pseudococaïne droite (Roques)......	0,8 (1)	20	2,5
Formiate de pseudococaïne droite (Roques)	0,9	20	2,5
Novocaïne (officinale).......	0,07	5	0,75
Butelline ou butyne (Usines du Rhône)	3,2	4,7	1,4
Tutocaïne (Bayer)	0,6	1,2	1
Stovaïne (1 p. 100) (officinale).	0,10	3	1

L'examen de ces chiffres permet de faire un certain nombre de constatations.

1° Si l'on considère les appareils nerveux que se propose d'atteindre l'anesthésie chirurgicale, terminaisons nerveuses (cornée), nerfs sensitifs dans leur continuité, il apparaît que les corps étudiés n'agissent pas de façon semblable sur l'un et sur l'autre appareil. Il existe des corps nettement actifs sur le nerf sensitif qui le sont beaucoup moins sur la cornée. Parmi eux citons la pseudococaïne, la stovaïne, la tutocaïne, la novocaïne. Ces corps sont donc surtout des *anesthésiques de conduction*. D'autres substances, inversement, se caractérisent par une action nettement plus marquée sur la cornée que sur le nerf sensitif. C'est le cas de la Butelline. Ce corps semble donc être un bon *anesthésique de surface*.

2° Si l'on compare l'anesthésie produite sur le nerf sensitif et l'action produite sur le nerf moteur, ce dernier phénomène n'étant pas moins intéressant que le premier du point de vue physiologique, on constate que l'activité relative est différente suivant la qualité motrice ou sensitive du conducteur nerveux envisagé. Ainsi, les chiffres de la deuxième colonne (activité sur le nerf moteur) sont tous plus grands que 1 et présentent entre eux des variations très amples. Les corps envisagés sont donc tous plus actifs sur le nerf moteur que ne l'est la cocaïne. La pseudococaïne l'est, par exemple, vingt fois plus. Les chiffres de la troisième colonne (activité sur le nerf sensitif) présentent des variations bien plus faibles. Nous

(1) LUIGI SALAZAR (*Archives internationales de pharmacodynamie et de thérapie*, vol. XXXIV, p. 188, 1928) a étudié, par la méthode que j'ai décrite (anesthésie de la cornée), la valeur anesthésique du *tartrate de pseudococaïne droite ou Psicaïne de* MERCK. Luigi Salazar, après de très nombreuses expériences, arrive à la conclusion que ce corps sur la cornée, a un pouvoir anesthésique nettement inférieur, à celui de la cocaïne. Il trouve comme valeur le chiffre 0,25. Ce résultat, un peu différent de ceux que j'apporte ici, peut s'expliquer peut-être par la différence de l'acide salifiant la pseudococaïne droite. Il peut y avoir de ce fait des différences dans les *p*H des solutions, dans les propriétés irritantes, etc., qui ont la plus grande importance pour l'anesthésie, notamment pour l'anesthésie de la cornée.

voyons de plus que, si les corps étudiés sont généralement de force égale ou supérieure à celle de la cocaïne, certains, comme la novocaïne, présentent une activité un peu inférieure. Il résulte de ces faits que la division entre anesthésiques de surface et anesthésiques de conduction n'est pas suffisante, et qu'il importe de préciser si cette dernière est sensitive ou motrice. Il s'ensuit enfin que, pour connaître le pouvoir anesthésique d'un produit on ne peut se borner à étudier son action sur le nerf moteur.

3° Remarquons, pour terminer, que ces chiffres ne sauraient donner une connaissance absolue de la valeur du corps étudié. D'autres propriétés interviennent, que nous étudierons ailleurs. Ce sont particulièrement les propriétés toxiques, irritantes et caustiques. Une toxicité très faible pourra contrebalancer, souvent même avec avantage, surtout dans l'anesthésie de conduction, un pouvoir anesthésique relativement minime. C'est ainsi que la novocaïne, malgré sa faible activité sur les nerfs sensitifs, reste un anesthésique local fort estimable dont une pratique déjà longue a sanctionné l'efficacité (1).

L'INSULINE CRISTALLISÉE DU PROFESSEUR ABEL (BALTIMORE)

PAR

Henri MATHIEU

Assistant à la Sorbonne.

En 1925, Abel et ses collaborateurs ont décrit une méthode de purification de l'extrait pancréatique. Ils éliminaient les impuretés accompagnant l'insuline en les précipitant à l'aide de la pyridine.

Dans un nouveau mémoire paru en 1927 (2), ils reprennent cette préparation de l'insuline pure et, dans une série de mémoires publiés ultérieurement, les collaborateurs du professeur Abel étudient les produits de dégradation de cette insuline. Nous donnons ci-après une analyse de tous ces travaux.

Isolement de l'insuline cristallisée. — L'insuline brute pulvérisée, telle qu'elle est fournie par les laboratoires de Toronto, est dissoute dans l'acide acétique à 10 p. 100 et on ajoute une solution de brucine. On précipite les impuretés accompagnant l'insuline par addition d'une solution de pyridine. On centrifuge. A la liqueur claire obtenue après la séparation du précipité pyridinique on ajoute de l'ammoniaque en évitant d'alcaliniser ; au *p*H 5,5 à 5,65, l'insuline précipite. La cristallisation est lente, elle dure plusieurs jours, tapissant les parois et le fond du vase d'un dépôt fortement adhérent ; après lavage, les cristaux peuvent être redissous et recristallisés (insuline cristallisée 1927). Ce produit pur est bien l'agent hypoglycémiant de l'insuline, comme le montre son activité qui est de 40 unités internationales par milligramme de substance (3).

Les collaborateurs d'Abel ont repris cette question de la cristallisation de l'insuline dans un mémoire paru en mars 1928 (4). La dilution joue le rôle principal. En solution concentrée, précipitation immédiate. Le précipité est amorphe. En diluant peu à peu, on arrive à régler la formation du précipité qui arrive à être si lente qu'on obtient l'insuline sous la forme cristalline (insuline cristallisée, 1928).

Dans ces opérations, la présence de brucine n'est pas obligatoire. On peut précipiter par la pyridine, redissoudre le dépôt, reprécipiter et répéter cinq fois de suite. Après avoir réuni les eaux mères qui retiennent la majeure partie de l'insuline, on abandonne au repos et on obtient un dépôt de cristaux d'insuline.

Propriétés et caractères de l'insuline cristallisée. — L'insuline ainsi préparée est dimorphe ; elle contient du soufre, mais ne renferme pas de phosphore.

Déshydratée à 105-120°, elle a pour formule $C^{45}H^{69}O^{14}N^{11}S$; desséchée simplement à l'air, sa formule est $C^{45}H^{69}O^{14}N^{11}S.3H^2O$.

Son poids moléculaire est au moins de 1 000.

En solution à 0,5 p. 100 dans HCl, elle est lévogyre.

Elle donne les réactions du biuret, de Pauly, de Millon et de la ninhydrine ; mais elle ne donne pas la réaction de Voisenet.

Rôle de la brucine dans sa préparation. — En l'absence de brucine, la solution d'insuline

(1) Travail des Laboratoires de pharmacologie et de physiologie (Vaugirard) de la Faculté de médecine.

(2) ABEL, GEILING, ROUILLER, BELL et WINTERSTEINER, *The Journal of Pharmacology and experimental Therapeutics*, vol. XXXI, n° 1, mai 1927. — ABEL, *Science*, 1927, t. LXVI, p. 307.

(3) Au Congrès des pharmacologues allemands (*Verh. d. d. Pharm. Gesellschaft Wurbourg*, 1927, Vogel, Leipzig, p. 15), Dingemanse a annoncé avoir obtenu une insuline purifiée par adsorption sur le charbon et récupérée par du phénol à 80 p. 100; cette insuline non cristallisée aurait une activité de 140 à 180 unités internationales par milligramme ; elle serait donc trois à quatre fois plus forte que l'insuline d'Abel. Toutefois, cette communication ne paraît pas avoir encore été publiée définitivement.

(4) JENSEN, WINTERSTEINER et VINCENT DU VIGNEAU, *The Journal of Pharmacology and experimental Therapeutics*, vol. XXXII, n° 5, mars 1928.

précipite par la pyridine ; mais après addition préalable d'une solution d'acétate de brucine, la pyridine ne précipite plus l'insuline.

Rôle de la pyridine. — Ajoutée seule à une solution acétique d'insuline, la pyridine précipite l'insuline ; ajoutée à la solution faite au moyen de l'extrait pancréatique, elle précipite tout à la fois l'insuline et les matières étrangères qui constituent les impuretés. C'est pourquoi Abel précipite les peptides associées à l'insuline dans l'extrait brut en présence d'acétate de brucine, en se maintenant du côté acide du point isoélectrique auquel l'insuline précipite en cristallisant, c'est-à-dire à un pH allant de 4,2 à 5,3. Par alcalinisation modérée à l'ammoniaque, Abel porte alors le filtrat à un pH de 5,5 et l'insuline cristallise.

Produits de l'hydrolyse de l'insuline pure cristallisée. — L'insuline est une polypeptide. Soumise à l'hydrolyse acide au bain-marie bouillant, elle se scinde en ses constituants amino-acides.

Dans cet hydrolysat les auteurs ont isolé la cystine part, par le procédé de Folin-Looney, 129 milligrammes de cystine, et par la méthode de Sullivan, $75^{mg},7$. Cette différence entre les résultats des deux méthodes Folin et Sullivan provient d'une substance disulfurée qui pourrait être autre que la cystine.

Dans un second mémoire (2), les mêmes auteurs donnent les résultats de l'analyse de quelques-uns des produits de l'hydrolyse : arginine, histidine, lysine et leucine.

L'arginine est isolée à l'état de picrolonate (trouvé en N : 23,6 p. 100) ; l'histidine est isolée à l'état de picrolonate (trouvé : 21,61 p. 100 en N) ; la lysine est obtenue à l'état de picrate. Il y en a peu.

La leucine recristallisée trois fois de l'alcool dilué donne en N : 10,8 p. 100.

Dans un dernier mémoire (3) les mêmes auteurs étudient par la méthode de Van Slyke la distribution de l'azote dans l'insuline cristallisée et comparativement dans diverses préparations. Les résultats anciens et nouveaux sont consignés dans le tableau suivant.

Tableau indiquant le pourcentage d'azote (N) des divers produits d'hydrolyse des diverses insulines purifiées et de l'insuline cristallisée de 1928.

	Should et Walds, 1923.	Glaser et Halpern, 1925.	Scott, 1925.	Dickens, 1927.	Dodds et Maclagan, 1927.	Insuline cristalisée, 1928.
Unités cliniques par milligramme ..	30	»	25	0,66	33	40
N ammoniacal	7	5,63	9,7	9,43	9,59	9,58
N humique	10	6,4	0,4	1,29	0,52	2,42
N. Arginine	»	1,9	10	15,28	9,37	6,60
N. Histidine	35 (1)	2,3	4,9	2,93	4,29	7,60
N. Lysine	»	3,5	5,1	5,01	0,21	2,76
N. Cystine	»	»	0,5	6,06	5,93	6,08
N amino du filtrat	70	54,23	67	52,64	67,01	56,30
N non aminé du filtrat............	»	15,5	2,5	10,48	5,14	8,31

et la tyrosine. De 930 milligrammes d'insuline pure cristallisée, dissoute dans 10 centimètres cubes d'HCl N/10, hydrolysés par 20 centimètres cubes de HCl à 30 p. 100 au bain-marie bouillant pendant cinq heures, les auteurs obtiennent d'une part 100 milligrammes de tyrosine, d'autre

(1) Il s'agit pour ce cas du chiffre global pour arginine, histidine, Lysine et cystine.

(2) JENSEN, WINTERSTEINER et VINCENT DU VIGNEAUD, *The Journal of Pharm. and exper. Therapeutics*, vol. XXXII, nº 5, mars 1928.

(3) WINTERSTEINER, VINCENT DU VIGNEAUD et JENSEN, *Journal of Pharm. and exper. Therapeutics*, vol. XXXII, nº 5, mars 1928.

Le pourcentage de cystine trop faible chez certains auteurs tient à ce qu'ils l'avaient entraînée dans le précipité phopho-tunsgtique.

Conclusions. — Il résulte des remarquables travaux du professeur Abel et de ses collaborateurs que le produit hypoglycémiant spécifique du pancréas, l'insuline, peut être obtenu à l'état cristallisé et que l'étude de ses produits d'hydrolyse en fait une polypeptide complexe comprenant au moins quatre amino-acides : arginine, cystine, histidine et lysine. Parmi ces amino-acides, il convient de noter que l'un, l'histidine, est celui qui semble s'enrichir le plus au cours de la purification de l'insuline ; l'autre, la cystine, intervient peut-être par son soufre pour faciliter les oxydo-réductions ; enfin, l'arginine apporte sans doute un groupement guanidinique spécifique dont on connaît bien l'action hypoglycémiante, quoique le mécanisme en soit discuté.

Il resterait maintenant à tenter d'associer ces trois composés. Comme on a déjà réalisé l'obtention de quelques peptides simples par la voie synthétique, il ne paraît pas impossible qu'on puisse résoudre ce problème et qu'on parvienne ainsi à préparer une insuline synthétique. C'est donc, semble-t-il, à la synthèse chimique qu'il appartiendra de dire le dernier mot dans cette question si captivante. A la vérité, si l'hydrolyse de l'insuline nous révèle bien l'existence des principaux amino-acides constituants, elle ne permet pas de connaître le pourcentage suivant lequel chacun de ces amino-acides entre dans la molécule ; aussi, pour le moment du moins, la recherche synthétique doit encore rester empirique et tenir compte des multiples complications qui peuvent résulter soit de la disposition relative des divers amino-acides dans la molécule, soit de leur mode d'enchaînement, toutes questions qui comme on le sait, compliquent tant la question des matières protéiques.

ACTUALITÉS MÉDICALES

Etude chirurgicale des gangrènes juvéniles par artérites chroniques non syphilitiques.

S'appuyant sur treize observations personnelles, R. Leibovici (1 vol. in-8° de 230 pages avec 20 figures, 25 francs. G. Doin, éditeur, Paris), expose dans une thèse fort intéressante l'état de cette question si actuelle de la thrombo-angéite oblitérante. Il semble qu'il faille distinguer deux catégories d'artérites chroniques juvéniles : la maladie de Buerger proprement dite, dans laquelle on trouve des lésions inflammatoires manifestes, avec nodules infectieux à cellules géantes, se rencontre presque exclusivement chez les Israélites, et est vraisemblablement d'origine infectieuse ; l'artériosclérose présénile au contraire, où l'endartérite déborde la thrombose, donnant des figures comparables, l'athérome excepté, à l'artérite sénile, relève des mêmes causes que cette dernière et doit en être rapprochée. Mais il existe des cas intermédiaires, et une maladie de Buerger évoluant depuis longtemps peut présenter un aspect de sclérose tandis qu'une artériosclérose avec infection peut montrer des nodules inflammatoires. La cause de la gangrène semble à l'auteur surtout l'atteinte des petits vaisseaux ; l'atteinte des gros vaisseaux ne peut avoir pour conséquence que la claudication intermittente. Quant au rôle des ligatures veineuses dans le rétablissement de la circulation après oblitération de l'artère, plusieurs expériences montrent qu'il est bien transitoire.

Les symptômes fonctionnels sont les premiers en date : douleurs qui prennent bientôt le caractère de douleurs de décubitus et deviennent intolérables, claudication intermittente. Les signes objectifs doivent être recherchés soigneusement ; ce sont des troubles circulatoires : disparition du pouls, troubles vaso-moteurs cutanés (érythromélie, ischémie d'élévation) et surtout disparition des oscillations au Pachon ; des troubles trophiques : ulcérations, accidents de sphacèle parcellaires, atrocement douloureux, et dont il faut craindre l'infection ; des troubles de l'état général et en particulier du psychisme ; un syndrome hématologique (polyglobulie, hyperglycémie, diminution du temps de saignement, hyperviscosité sanguine, hypercholestérinémie) ; enfin l'absence de syphilis et de lésions cardiaques, rénales, nerveuses ou athéromateuses.

M. Leibovici décrit ensuite les modalités cliniques, et montre la fréquence des rémissions spontanées, et, malgré la possibilité de guérisons spontanées, l'évolution habituelle vers l'amputation ; la mort est cependant exceptionnelle. Les épreuves d'exploration de la vitalité du membre sont de la plus haute importance thérapeutique ; il faudra examiner la partie gangrenée, rechercher les pulsations artérielles, pratiquer l'oscillométrie tout en ne la considérant pas comme un critère absolu car elle tend à faire amputer trop haut, et les expériences de circulation cutanée, dont la plus intéressante semble être l'épreuve de Moscowicz, en sachant qu'elles tendent à faire amputer trop bas ; la capillaroscopie, l'artériolomanométrie, le radio-diagnostic ne semblent guère fournir dans leur état actuel d'indications pratiquement utilisables ; toutes ces méthodes se complètent d'ailleurs l'une l'autre, et on y ajoutera l'étude de la valeur du saignement au moment de l'opération. L'auteur passe ensuite en revue les divers traitements préconisés. Parmi les moyens médicaux, la méthode de Silbert par injections intraveineuses de solutions hypertoniques à 5 p. 100 de chlorure de sodium semble avoir donné à son auteur des résultats fort intéressants.

Les opérations chirurgicales palliatives ne semblent guère efficaces ; la sympathectomie n'a qu'une action transitoire ; elle peut être tentée dans le but de soulager les douleurs, mais les insuccès sont fréquents. Seule l'amputation est efficace. Pourtant, dit l'auteur, on peut dans bien des cas remplacer l'amputation haute, très mutilante, par une amputation aussi économique que permettront de le faire avec sécurité les procédés actuellement en progrès d'exploration des lambeaux d'amputation.

Jean Lereboullet.

Un cas de cysticercose du cerveau.

A. ROVASIO (*Rassegna internazionale di clinica e terapia*, février 1928) rapporte le cas d'un berger de soixante-quatre ans chez lequel apparurent des troubles psychiques à type confusionnel accompagnés de troubles cérébelleux ; les réflexes étaient vifs, et il existait un signe de Babinski unilatéral ; le liquide céphalo-rachidien, en dehors d'une hypertension vraisemblable, n'était pas modifié. Bientôt apparurent des crises comitiales caractérisées ; plusieurs examens de sang montrèrent une éosinophilie variant de 20 à 32 p. 100, malgré l'absence de parasites intestinaux, et une réaction de Casoni négative. Les symptômes s'aggravèrent assez rapidement, et le malade mourut en état de mal épileptique.

L'autopsie montra une cysticercose cérébrale, avec de nombreux kystes peu volumineux disséminés en divers points du cerveau et du cervelet. L'auteur insiste sur l'existence, en dehors des crises comitiales habituelles, de crises à type tonique pur qu'il attribue à une lésion du vermis, et sur l'existence d'une importante éosinophilie qui n'est pas fréquente dans la cysticercose cérébrale.

JEAN LEREBOULLET.

L'asthénie syphilitique.

De nombreux auteurs se sont occupés depuis longtemps des rapports existant entre la syphilis et les réactions asthéniques. FOIX et CHAVANY (*Bulletin médical*, 26 novembre 1927) étudient spécialement la variété syphilitique de la neurasthénie commune. Les malades qui en sont atteints présentent une asthénie considérable d'ordre physique et psychique; ils ont une tendance manifeste à l'engraissement, voire même à l'obésité ; ils accusent une disparition très nette des désirs sexuels s'accompagnant d'un degré plus ou moins accentué d'impuissance génitale. La réaction de Bordet-Wassermann est fortement positive dans le sang comme dans le liquide céphalo-rachidien. On note dans ce dernier une lymphocytose et une hyperalbuminose manifestes ; la réaction du benjoin colloïdal affecte plutôt le type syphilitique que le type paralytique.

La thérapeutique antisyphilitique la mieux conduite met un temps très long à influencer favorablement les réactions sérologiques.

Cette asthénie syphilitique survient ordinairement vers la dixième année de l'infection syphilitique. Elle peut se produire chez des sujets qui ont suivi un traitement antisyphilitique normal et régulier.

Il s'agit là d'une affection de longue durée qui n'évolue jamais vers la paralysie générale.

Les cures arsenicales même répétées et à fortes doses semblent sans effets sur l'évolution de l'asthénie syphilitique. Les préparations mercurielles et surtout bismuthiques injectées pendant longtemps et à doses élevées donneront à échéance souvent lointaine une amélioration manifeste de cette asthénie très particulière.

P. BLAMOUTIER.

A propos du vaccin B.C.G. Vérification anatomique chez un nourrisson vacciné.

Au moment où la vaccination antituberculeuse par le B.C.G. tend à passer du domaine de l'expérimentation dans celui de la pratique, il est utile de rapporter les faits comme celui de R. GIROD et C. DEBARGE (*Revue médicale de la Suisse Romande*, 25 décembre 1927), l'innocuité et l'efficacité de la méthode ayant pu être discutées par quelques auteurs.

L'observation concerne un prématuré issu de mère tuberculeuse, vacciné dans la première semaine, resté en contact avec sa mère pendant dix jours et mort au vingt-cinquième jour de troubles digestifs graves. L'autopsie, suivie d'une étude anatomique et bactériologique complète, révéla dans la moelle osseuse d'une vertèbre un petit nombre de bacilles de Koch, mais par contre *aucune lésion anatomique de tuberculose ni dans la moelle vertébrale ni dans aucun autre organe*. Ce cas est particulièrement intéressant à signaler, vu la rareté des autopsies pratiquées chez les petits vaccinés.

G. BOULANGER-PILET.

Mort par méningite tuberculeuse d'un enfant vacciné au B.C.G.

Contrairement aux auteurs précédents, le professeur TAILLENS (de Lausanne) adresse à la méthode de prémunition de très vives critiques, à propos d'un enfant de six mois, vacciné, non séparé de sa mère tuberculeuse, et qui mourut de méningite (*Revue médicale de la Suisse Romande*, 25 décembre 1927).

Pour Taillens, la vaccination est capable d'entraîner la mort chez l'animal, et il semble qu'elle l'ait fait parfois chez l'enfant ; en tout cas, le plus souvent elle nuirait au développement de celui-ci. La prémunition ne devrait pas faire oublier la séparation du nouveau-né de toute personne atteinte de tuberculose ouverte. Sans doute ces critiques paraissent un peu sévères, de même que d'autres, basées souvent sur des cas peu démonstratifs ou insuffisamment étudiés ; cependant, étant donné le nombre déjà considérable des vaccinations effectuées, il y a lieu en quelque sorte de « faire le point », et d'envisager les résultats sans parti pris. Des statistiques comprenant des milliers de cas ont été publiées ; il convient d'apporter au débat ceux où la vaccination a été correctement effectuée, où la séparation a été réalisée pendant la période de constitution de l'immunité ; il faut tenir compte enfin, non seulement du pourcentage de mortalité chez les nourrissons, mais encore du taux de morbidité. C'est seulement en réunissant de belles observations qu'on pourra juger si les critiques adressées à la si remarquable méthode de Calmette sont justifiées ou non.

G. BOULANGER-PILET.

La vaccination antiméningococcique.

M. BRUYNOGHE (*Bulletin de l'Académie royale de médecine de Belgique*, 1927, t. VII, n° 10) rapporte les résultats de la vaccination antiméningoccique pratiquée au Congo belge, dans les centres miniers et industriels. Le vaccin est préparé au moyen de méningocoques isolés sur place ; l'émulsion microbienne, renfermant environ 4 milliards de germes par centimètre cube, est additionnée de 0,5 p. 100 de phénol et chauffée à 52° durant une heure. La vaccination est effectuée à raison de trois injections sous-cutanées à huit jours d'intervalle ($0^{cc},5$, 1 centimètre cube, 1 centimètre cube).

Un premier essai partiel de vaccination montra qu'aucun des 3 000 vaccinés ne contracta la méningite, alors que 21 cas apparurent chez les 7 867 non vaccinés.

Dans un deuxième essai, 15 000 personnes furent vaccinées, complètement ou non. Cette expérience montra que *la méningite est au moins trois fois plus fréquente chez les non vaccinés que chez les vaccinés* et même *dix fois plus fréquente* quand on compare la réceptivité des

individus ayant subi les trois injections de vaccin et les non vaccinés.

Ces résultats sont intéressants à noter et montrent que la vaccination préventive peut rendre des services en temps d'épidémie.

G. BOULANGER-PILET.

Les résultats actuels du traitement chirurgical de l'asthme bronchique.

Malgré nos connaissances sur la pathogénie de l'asthme bronchique, le traitement de ce syndrome reste encore un de ceux qui donnent le moins de satisfaction aux médecins et aux malades.

Parmi les procédés thérapeutiques particulièrement bien étudiés ces années dernières, le traitement chirurgical est un des derniers venus et il n'est pas le moins intéressant.

MARCEL LEDER (*Strasbourg médical*, 5 janvier 1928) fait une étude complète du traitement chirurgical de l'asthme bronchique. De l'ensemble de ses recherches on peut tirer les conclusions suivantes :

Le traitement chirurgical de l'asthme bronchique se propose d'interrompre le réflexe déclencheur de la crise de dyspnée.

Des opérations différentes ont été pratiquées. L'auteur a réuni 254 cas d'asthme bronchique (dont 5 observations personnelles) traitées chirurgicalement.

La sympathectomie pratiquée sur 95 sujets a donné 43,61 p. 100 de bons, contre 31,97 de mauvais résultats, et 24,42 p. 100 de résultats incertains. Les sympathectomies bilatérales, les opérations sur le côté gauche et celles sur le côté droit donnent apparemment le même pourcentage de guérisons. Le choix de l'opération dépend de l'examen du malade, qui révèle l'irritation plus marquée de l'une ou l'autre des chaînes sympathiques cervicales.

Les 43 interventions sur le pneumogastrique ont donné 72,09 p. 100 de bons, contre 23,26 p. 100 de mauvais résultats et 4,65 de résultats incertains. Cette opération semble donc être la plus efficace, mais la vagotomie n'est pas sans inconvénient.

Ces interventions combinées ont un pourcentage de bons résultats très faible (13,89 p. 100). Les résultats incertains sont particulièrement nombreux (55,56 p. 100); mais, dans ce cas, il s'agissait de malades n'ayant pas été influencés par les opérations primitivement faites sur le sympathique ou le parasympathique.

La mortalité de 3,11 p. 100 est donc minime.

Toutes ces interventions dans leur ensemble ont donné 43,68 p. 100 de bons résultats, 30,02 d'échecs et 26,30 p. 100 de résultats incertains.

P. BLAMOUTIER.

Evolution de la tuberculose expérimentale sur un terrain en état d'accoutumance soufrée.

On sait que des cobayes recevant une solution soufrée (ou une eau sulfureuse : Challes, etc.) par voie digestive ou sous-cutanée font au bout d'une quinzaine de jours un syndrome ostéo-hémorragique voisin du scorbut. Malgré la continuité de l'apport soufré, ce syndrome guérit et, après guérison, l'organisme est incapable de le refaire, comme s'il était en état d'accoutumance, d'immunité vis-à-vis du soufre. G. MOURIQUAND et P. BERTOYE (*Soc. de biologie de Lyon*, 21 novembre 1927) se sont demandé comment évoluait la tuberculose sur un pareil terrain. Plusieurs séries d'expériences leur ont montré que l'évolution anatomique était identique chez les soufrés et chez les témoins, mais que les animaux en état d'accoutumance soufrée prolongeaient généralement leur vie plus longtemps que les autres, comme si leur organisme opposait une certaine résistance à l'action dystrophique de la toxi-infection bacillaire.

P. BLAMOUTIER.

L'hypertension artérielle à évolution dépressive et cachectisante.

L'hypertension artérielle, quand elle a permis à ceux qui en sont atteints d'échapper aux accidents d'hémorragie cérébrale ou d'insuffisance ventriculaire gauche, évolue fréquemment vers un état dépressif de plus ou moins longue durée, avec abaissement tensionnel progressif qui aboutit tôt ou tard à la cachexie et à la mort.

Ainsi s'expriment DUMAS et DUBOULOZ (*Lyon médical*, 4 décembre 1927) qui isolent bien ce syndrome d'hypertension artérielle à évolution dépressive et cachectisante. On le rencontre chez des sexagénaires présentant une hypertension modérée mais qui dérive d'un état hypertensif franc antérieur. L'état de dépression serait la conséquence et non la cause de cet abaissement de la tension artérielle.

Ce sont des hypertendus qui se comportent comme des hypotendus relatifs, parce que leur tension artérielle n'est plus celle qui convient à leur organisme. Ces sujets sont en état d'insuffisance tensionnelle.

Il en résulte que chez certains hypertendus arrivés à un âge avancé, quand ils n'ont pas d'hypertrophie du cœur, ni de symptômes d'insuffisance cardiaque, il ne faut pas chercher à abaisser la tension artérielle ; il est même préférable de viser à la maintenir.

P. BLAMOUTIER.

La coxite gonococcique.

Depuis que Mondor a attiré l'attention, en 1926, sur la gravité de la coxite gonococcique, bien peu d'observations sont venues apporter une confirmation aux conclusions diagnostiques et thérapeutiques de cet auteur.

LANGERON et DELCOUR (*La Revue médicale*, 21 janvier 1928) viennent de suivre une malade atteinte de cette affection dont l'étude leur dicte les principes de conduite suivants :

Devant toute arthrite aiguë ou subaiguë de la hanche, il faut systématiquement rechercher le gonocoque par des examens répétés dans les sécrétions génito-urinaires, le sang, les épanchements articulaires. Les auteurs préfèrent la sérothérapie et l'autohémothérapie à toute autre méthode dès que la preuve bactériologique a permis de dépister le gonocoque.

En présence d'une localisation coxo-fémorale gonococcique identifiée, qu'elle soit isolée ou coexistante avec un rhumatisme polyarticulaire, il importe de surveiller l'arthrologie traînante ou l'arthrite simple passagère.

Il faut avant tout travailler à éviter autant que possible les deux complications qui font si sombre l'avenir de la coxite gonococcique :

1° La *luxation*, par la traction continue dès les premiers signes d'ostéo-arthrite ;

2° L'*ankylose*, par la mobilisation dès la chute des phénomènes aigus.

P. BLAMOUTIER.

Le Gérant : J.-B. BAILLIÈRE. 5760-27. — CORBEIL, IMPRIMERIE CRÉTÉ.

UNE THÉORIE NOUVELLE DE SÉCRÉTION D'URINE

PAR

le professeur **K. BOUINEVITCH**

Directeur de la clinique thérapeutique de l'Université de Kowno.
Ancien professeur de l'Université de Moscou.

Le rein accomplit les trois fonctions suivantes :

1° Il débarrasse l'organisme des substances extractives, déchets des échanges nutritifs.

2° En éliminant les déchets, les sels et l'eau, le rein représente le principal régulateur de l'équilibre osmotique, en maintenant à un niveau constant la concentration moléculaire du sang et des liquides tissulaires, ce qui est une des conditions nécessaire à la vie.

3° En sécrétant l'urine, toujours plus riche en ions H que le sang, ayant une réaction acide, le rein régularise aussi l'alcalinité du sang. On sait quel rôle important joue la diminution de l'alcalinité sanguine au cours des maladies du rein, dans la genèse des accidents urémiques et de l'œdème.

Quant à la nature même du travail du rein, au mécanisme intime de sécrétion de l'urine, on ne pense plus que le rein soit un simple filtre, — comme le supposait Ludwig. Tout le monde est d'accord maintenant pour admettre que le rein fonctionne comme une glande véritable et que les éléments spécifiques de l'urine représentent un résultat d'activité propre des cellules rénales et du processus d'osmose s'effectuant dans le rein.

Ludwig (1844) proposa sa théorie mécanique, d'après laquelle le processus de sécrétion urinaire n'est autre chose qu'un phénomène d'une filtration pure et simple. Suivant Ludwig, tous les éléments constitutifs de l'urine sont filtrés dans les glomérules par la force de la pression du sang ; ce filtrat est concentré ensuite par la résorption d'une partie d'eau dans les tubes urinifères.

La théorie de Ludwig fut acceptée jusqu'en 1879. A cette époque, Heidenhain, après avoir fait la critique de la théorie mécanique de la sécrétion urinaire, revient aux idées de Baumann, en mettant au premier plan l'activité propre de l'épithélium des tubes urinifères.

En 1897, Koranyi (de Budapest) reprit et développa la théorie de Heidenhain. Il supposait que dans les tubes s'effectuait l'échange des molécules du sel et de l'eau contre un nombre équivalent de molécules d'urée, d'acide urique et d'autres substances. L'hypothèse de Koranyi fournit une explication plus satisfaisante de quelques faits cliniques ; par exemple, de l'abondance d'urée et des urates, avec une petite quantité de sel, que l'on observe dans la congestion du rein.

Mais la théorie de Ludwig ainsi que celle de Baumann-Heidenhain-Koranyi se trouvent en contradiction formelle avec des faits cliniques nombreux.

Si les glomérules éliminent effectivement le sel et l'eau, au cours des affections qui frappent les glomérules on devrait s'attendre à une diminution de la quantité d'urine et de sel, tandis que l'élimination de l'urée et des urates ne devrait pas être diminuée. De plus, par suite de rétention d'eau et des chlorures, on devrait s'attendre à l'apparition de l'œdème. Or, en réalité, au cours des affections qui s'accompagnent de lésions des glomérules, des scléroses rénales, la quantité d'urine est au contraire augmentée ; les urines abondantes atteignent deux à trois litres, contiennent beaucoup de sel, mais peu d'urée. Il en résulte un syndrome azotémique, avec des manifestations uréniques, mais sans œdème.

Par contre, au cours des néphrites parenchymateuses, des néphroses, avec prédominance de lésions des tubes urinifères, on ne voit pas la rétention d'urée comme cela devrait être d'après les considérations théoriques. En réalité, dans pareil cas, l'élimination d'urée est suffisante, mais on observe une rétention d'eau et de chlorures, avec leur manifestation clinique inévitable : l'œdème.

On voit tous les jours dans les hôpitaux ces deux types bien distincts de malades : 1° les premiers, les œdémateux, ont les urines rares, contenant beaucoup d'albumine ; on constate chez eux une rétention de chlore, tandis que l'élimination d'azote n'est pas troublée. Ces malades ne présentent pas des manifestations urémiques véritables ; les accès convulsifs que l'on observe quelquefois chez eux sont dus à l'œdème et à la compression du cerveau. L'évolution de l'affection, malgré l'œdème souvent énorme, et même l'anurie qui survient quelquefois, reste, en général, ralativement favorable. A l'autopsie, dans tels cas, on constate habituellement une néphrite parenchymateuse, avec prédominance des lésions des tubes urinifères.

2° Deuxième type : ce sont les néphritiques secs, sans œdème, avec urine abondante, riche en chlorure de sodium, mais pauvre en urée. On observe chez eux un syndrome azotémique, avec dyspnée toxique et autres manifestations urémiques. Cette urémie vraie, rétentionnelle, aboutit souvent à la mort. Les lésions pathologo-anatomiques, dans la plupart des cas de cette catégorie, présentent un tableau de néphrite inter-

stitielle, d'un rein granuleux, avec prédominance des lésions du système glomérulaire.

Chez ces deux types de malades, les symptômes cliniques et les lésions anatomo-pathologiques sont tout différents de ceux qui devraient s'observer d'après les théories courantes. Cette contradiction flagrante entre les faits et les théories nous porte à considérer ces dernières comme fausses.

En se basant sur les données cliniques, nous proposons, à la place des théories classiques, une nouvelle théorie de la sécrétion de l'urine. Envisageant le processus de la formation de l'urine du point de vue tout différent de celui de la théorie de Baumann-Heidenhain, nous arrivons à une conception qui est en accord complet avec les données cliniques et anatomo-pathologiques.

D'après nos idées, *la sécrétion d'eau et de chlorure de sodium a lieu dans les tubes urinifères; l'urée, l'acide urique et autres substances extractives sont éliminés par les glomérules. Tous ces corps sont éliminés par les glomérules en échange de l'eau et du chlorure de sodium, de telle sorte que la concentration d'urine a lieu au niveau des glomérules.*

La principale et la meilleure preuve en faveur de notre théorie est son accord avec les faits cliniques :

a. S'il s'agit d'une lésion de l'*appareil glomérulaire*, il faut s'attendre à la diminution des substances éliminées par les glomérules, de l'urée en particulier. Les tubes urinifères intacts continueront à éliminer les chlorures et l'eau, en quantité même plus grande que chez un sujet sain, puisque, grâce aux lésions des glomérules, la résorption par ces derniers de l'eau et des chlorures est entravée. Tout cela a lieu effectivement au cours des néphrites granuleuses, quand prédominent les lésions glomérulaires.

b. Au cours des néphrites parenchymateuses, où dominent les lésions de l'*appareil tubulaire*, d'après notre théorie, il faut s'attendre à ce que les glomérules, qui fonctionnent à peu près normalement, continueront à éliminer l'urée, à résorber activement l'eau et les chlorures, tandis que l'élimination d'eau et de sel par les cellules malades des tubes urinifères sera troublée. Il en doit résulter une rétention d'eau et de chlorures, de l'œdème, et une diminution de la quantité d'urine qui sera pauvre en chlorures, mais riche en urée. Or, la clinique confirme pleinement toutes ces prévisions théoriques.

Les recherches expérimentales — l'étude de la fonction du rein par l'élimination des substances colorantes, ainsi que les expériences avec destruction du système glomérulaire ou du système tubulaire, — donnent les résultats les plus contradictoires. Les partisans de n'importe quelle théorie peuvent tirer de ces expériences des preuves en faveur de leurs idées.

Parmi ces travaux nous mentionnons les suivants :

1° Ceux de Lindemann, qui étudiait les fonctions du rein en provoquant l'oblitération des glomérules à l'aide d'injections d'huile. Il conclut de ses expériences que les tubes urinifères éliminent l'eau ;

2° Ceux de Schlayer et Hédinger, qui provoquaient les néphrites tubulaires avec le chrome, le sublimé et l'arsenic. Ils arrivaient à la conclusion que le chlorure de sodium est excrété par les tubes.

Les conclusions de ces auteurs, ainsi que celles de Lindemann, parlent en faveur de notre théorie.

3° La *résorption d'eau et des chlorures*, qui pour Ludwig et Koranyi a lieu dans les tubes urinifères, s'effectue, suivant notre théorie, au niveau des *glomérules*. Plus la circulation du sang dans le rein sera ralentie, ou, en d'autres termes, plus longtemps l'urine restera dans le rein, d'autant plus grande sera la quantité d'eau et des chlorures résorbés, et d'autant plus grande aussi sera la quantité d'urée et des urates éliminés. Les choses se passent ainsi réellement pendant la phase de décompensation cardiaque avec rein congestif : nous avons alors peu d'urine, riche en urates, mais pauvre en chlorures. Le même tableau s'observe au cours des pleurites exsudatives, de l'ascite, des tumeurs de l'abdomen et d'autres affections qui diminuent l'effet aspirant du thorax et provoquent ainsi un ralentissement de la circulation sanguine dans le rein.

On connaît l'antagonisme qui existe entre la quantité de sel et des urates dans l'urine : quand l'urine contient beaucoup d'urates, elle est pauvre en chlorures. Ce fait clinique bien connu est tout à fait conforme à notre théorie.

L'expérience classique de Ludwig qui, après avoir fait la ligature de l'uretère, trouva dans le rein beaucoup d'urée et fort peu de chlorures, parle également en faveur de notre théorie. Seulement, d'après notre conception, la résorption n'a pas lieu dans les tubes, mais dans les glomérules.

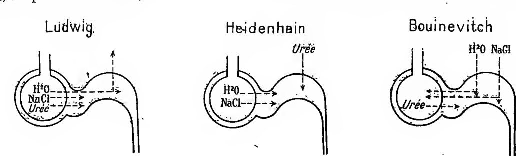
Cette résorption, dans les glomérules, des chlorures qui viennent d'être excrétés par les tubes urinifères, la résorption qui a lieu en échange d'un nombre équivalent de molécules des substances excrémentielles qui sont des déchets de l'activité cellulaire, a sa raison d'être profonde ;

elle est basée sur le principe de l'économie des forces. Le chlorure de sodium, substance nécessaire à l'organisme, est conservé et l'élimination des déchets inutiles se fait en vertu de la loi de diffusion, sans aucun effort, pour ainsi dire sans frais. La bile nous offre un autre exemple de récupération des substances utiles pour l'organisme. Sécrétée par le foie, la bile est en grande partie résorbée dans l'intestin.

Un échange moléculaire semblable à celui qui a lieu dans le rein s'effectue entre les globules sanguins et le plasma, ainsi qu'au niveau du péritoine, des parois de l'intestin, etc.

ainsi que celle de Baumann-Heidenhain, sont en contradiction formelle avec les données de la pathologie rénale, tandis que la théorie que nous proposons se trouve en harmonie parfaite avec elles.

Notre théorie explique bien clairement, sans aucun artifice dialectique, la rétention d'azote, l'azotémie et l'urémie rétentionnelle que l'on observe à la suite des lésions de l'appareil glomérulaire au cours des glomérulo-néphrites, ainsi que l'absence dans ces cas de l'œdème, puisque l'élimination d'eau et des chlorures par les tubes urinifères indemnes reste satisfaisante. Dans les



Nous pouvons avoir l'idée suivante du mécanisme d'échanges moléculaires dans le rein. L'écoulement du liquide sécrété par les canalicules vers les papilles rénales est ralenti, gêné par la force capillaire de l'anse de Henle, conduit fort étroit. A la suite de cet obstacle, une partie du liquide reflue vers les glomérules, où elle est attirée aussi par une plus haute concentration moléculaire du contenu de la cavité glomérulaire. C'est là où s'effectue, suivant les lois d'osmose, l'échange des molécules des chlorures sécrétées par les tubes, contre les molécules d'urée, d'acide urique et d'autres substances extractives contenues dans le sang des glomérules. Résumons :

1° D'après Ludwig, les éléments constitutifs de l'urine sont éliminés au niveau des glomérules ; dans les tubes urinifères, l'urine se concentre par résorption d'eau.

2° Suivant la théorie de Baumann-Heidenhain, l'élimination d'eau et de chlorure de sodium a lieu dans les glomérules ; toutes les autres substances sont éliminées par les tubes urinifères.

3° D'après la théorie que nous présentons, l'élimination d'eau et de chlorures s'effectue dans les tubes. L'élimination d'urée, d'acide urique et d'autres substances extractives a lieu dans les glomérules, où ils sont échangés contre l'eau et le chlorure de sodium ; ainsi la concentration d'urine s'effectue au niveau des glomérules où une partie d'eau est résorbée à nouveau.

Sur beaucoup de points, la théorie de Ludwig,

néphrites parenchymateuses avec lésions des tubes, on doit s'attendre à la rétention des chlorures et à l'apparition de l'œdème ; tandis que les manifestations d'une vraie urémie doivent manquer, l'élimination d'urée et d'autres corps azotés étant assurée par les glomérules qui fonctionnent d'une manière satisfaisante.

On comprend que le tableau clinique devient plus complexe au cours des affections qui frappent simultanément les tubes urinifères et l'appareil glomérulaire.

Il est bien naturel que, dans certains cas, la composition d'urine soit modifiée par des facteurs extrarénaux, par exemple les lésions des capillaires périphériques ou les modifications des colloïdes des tissus ; le rôle de ces derniers dans la genèse de l'œdème fut signalé par Fischer.

Il est possible que le rein, au cours des affections diverses, soit capable de modifier son fonctionnement : l'un des deux systèmes étant frappé par processus morbide, l'autre le supplée dans son travail et compense ainsi le déficit fonctionnel.

Malgré toute l'importance qu'elles représentent, nous ne pouvons aborder maintenant toutes ces questions qui demandent une étude spéciale détaillée.

LES PNEUMOPATHIES PUTRIDES A SPIROCHÈTES

PAR

M. LÉON-KINDBERG, R. CATTAN, P. ADIDA

Le rôle des agents spiralés, spirilles ou spirochètes, dans la pathologie pulmonaire apparaît de jour en jour plus important.

Celui qui semble avoir vu le premier leur rôle dans les processus putrides du poumon est Rona (1). Son mémoire, qui rapprochait l'angine de Vincent, la stomatite mercurielle et la gangrène pulmonaire, parut en 1904, mais eut peu de retentissement. Deux ans après et indépendamment de lui, Castellani (2) signala la présence de spirochètes dans l'expectoration d'indigènes de Ceylan suspects de tuberculose pulmonaire. Il individualisait ainsi la « bronchite sanglante » et l'attribuait à un germe spécial : le *Spirochæta bronchialis*.

Sa description fut acceptée sans conteste. Certains auteurs, pourtant (Rothwel) (3), incriminèrent au lieu et place des spirochètes l'association fuso-spirillaire de Vincent.

On s'aperçut rapidement qu'il ne s'agissait pas d'une maladie uniquement tropicale. En 1915, Galli Valerio (4) la signale en Suisse, Luric (5) en Serbie, et les cas se multiplièrent un peu partout.

Mais désormais les spirochètes sont retrouvés au cours de processus pathologiques très variés : bronchites suppurées fétides [Beau, Dide, Ribereau (6), Delamare (7)] ; broncho-pneumonies fétides gangreneuses (Nolf et Spehl) (8) ; enfin gangrène pulmonaire [Plaut (9) et Ghon (10) en Allemagne, Perrin (11) en France].

Dès leurs premières publications, ces derniers insistèrent sur les résultats que l'on était en droit d'espérer de la thérapeutique arsenicale.

Malgré les confirmations universelles, l'accord cependant est loin de se faire (*) :

En Amérique, où la multiplication de ces cas semble subordonnée au développement de la chirurgie dentaire et amygdalienne, la plupart des auteurs [Kline et Berger (12), Pilot et Davis (13)] en rendent responsable l'association fuso-spirillaire de Vincent. Smith (14), dans un récent mémoire, résume leur expérience, apporte de nombreux faits bactériologiques et expérimentaux et conclut dans ce sens.

(*) On trouvera la bibliographie complète de la question dans la thèse de l'un de nous et dans une revue générale qui paraîtra incessamment dans la *Gazette des hôpitaux*.

En Allemagne, les uns [Bikowa (15)] font des spirochètes les agents principaux de la gangrène pulmonaire ; les autres (Kissling) leur font jouer un rôle secondaire.

En France, c'est par le côté clinique que la question fut abordée. Après la guerre on assista à une éclosion de pneumopathies fétides. On observa [Girard, Lemierre et Léon-Kindberg (16), Bezançon et De Jong (17)], avec une remarquable fréquence, une forme spéciale de gangrène pulmonaire, caractérisée par sa longue évolution subaiguë ou chronique, entrecoupée de rechutes et dont le pronostic n'était peut-être pas invariablement fatal.

Il était tentant de rattacher ce syndrome clinique bien individualisé à une étiologie unique, et dès l'abord le rôle des agents spiralés apparut capital.

Delamare, dès 1924, étudia d'ensemble les spirochétoses respiratoires stomatogènes. Des discussions passionnées suivirent, et leur relation remplit les bulletins de l'Académie de médecine et de la Société médicale des hôpitaux de ces deux dernières années.

Pour Vincent et Delamare (18), la gangrène pulmonaire en général est fonction de l'association fuso-spirillaire, les anaérobies ne jouant qu'un rôle de surinfection.

Pour Bezançon et ses élèves (19), il faudrait incriminer un spirochète spécial, se rapprochant du *Spirochæta bronchialis*, et dont le rôle serait prépondérant, à tout le moins dans les cas de gangrène chronique localisée à rechutes. Ce germe, long de 8 à 20 μ, épais de 0 μ 4 à 0 μ 5, aurait des extrémités arrondies et des spires peu serrées et peu profondes. Il ne se colorerait que par les méthodes d'imprégnation à l'argent et se présenterait à l'ultra-microscope sous l'aspect d'un trait transparent doué de mouvements ondulatoires et en tire-bouchon, très vifs et très saccadés.

S'appuyant sur des constatations anatomo-pathologiques indiscutables, ils montrent le rôle d'attaque de ce spirochète et n'attribuent aux anaérobies comme aux autres spirilles qu'un rôle accessoire.

Enfin, Sergent et ses collaborateurs opposent aux différents points de vue clinique, anatomique, étiologique et pathogénique, la gangrène pulmonaire classique, pneumonique et embolique « à odeur de charogne », d'origine sanguine et attribuable aux anaérobies, à l'abcès putride du poumon, « à odeur d'égout », infection bronchique descendante et chez qui la flore bucco-dentaire et en particulier les spirochètes pourraient jouer

un rôle. Les spirochètes seraient les fourriers de l'infection.

Depuis plusieurs années, la question nous a particulièrement intéressés. Au début, le rôle des spirochètes nous avait paru secondaire et l'un de nous n'en avait pas fait mention dans un mémoire publié avec R. Kourilsky (21) sur l'étiologie de la dilatation des bronches.

Ce dernier (22) dans sa thèse inaugurale, si importante, sur les abcès du poumon, ne leur avait, lui aussi, attribué qu'un rôle accessoire.

Depuis, nous avons redoublé d'attention. Deux d'entre nous ont pu récemment signaler à la Société médicale des hôpitaux (23) un cas de pneumopathie à expectoration riche en fuso-spirilles.

Une autre observation annoncée à la Société médicale et rapportée par deux d'entre nous en collaboration avec le professeur Lemierre et Laporte, nous a permis d'étudier la question au point de vue anatomo-clinique.

Nous avons pu à leur suite en réunir un certain nombre. Ce sont ces observations résumées et les recherches bactériologiques et expérimentales qu'elles ont provoquées que nous voudrions rapporter ici, avec les conclusions, au moins provisoires, auxquelles elles nous ont conduits.

*
* *

Nous avons pu réunir 13 observations de sphacèle pulmonaire ou de broncho-pneumopathies fétides (*).

Avant de les exposer brièvement, nous voudrions rappeler les techniques que nous avons suivies :

Prélèvement de l'expectoration. — Après s'être gargarisé avec une solution très diluée de Lugol, le malade expectore dans une boîte de Pétri stérilisée.

L'*étalement* très mince d'une parcelle de crachat lavé dans du sérum physiologique est fait immédiatement.

Coloration. — Les frottis ainsi obtenus sont d'une part colorés par la méthode de Fontana-Tribondeau en se conformant étroitement aux indications du professeur Bezançon et de ses collaborateurs; d'autre part, par le violet phéniqué et la fuchsine à froid et à chaud. On obtient également de très belles préparations par la méthode de Lœffler (violet à chaud après mordançage au tanin).

En procédant ainsi, *nous avons toujours trouvé des spirochètes dans l'expectoration de tous les malades que nous suspections.*

(*) Plusieurs d'entre elles ont été recueillies dans les services des professeurs Widal et Lemierre, des Drs Bruhl, Fiessinger et Cain que nous ne saurions trop remercier de leur obligeance.

Voici le résumé de nos observations (**).

I. — **Bronchites à spirochètes.**

OBSERVATION I. — Mme Bacc... Lisa. Pneumopathie ayant évolué en neuf mois, caractérisée cliniquement par une atteinte très marquée de l'état général et par une expectoration très purulente, fétide, sans signes physiques. Tout au plus à la radioscopie quelques petites taches floues dans le lobe supérieur droit.

Examen des crachats. — Absence de bacille de Koch. Présence d'une association fuso-spirillaire typique. Les frottis rappellent exactement ceux d'une angine de Vincent.

Evolution. — Rapidement mortelle.

Autopsie. — Petits nodules broncho-pneumoniques sans bacilles fusiformes ni spirilles à l'examen histo-bactériologique. L'hypothèse la plus vraisemblable semble celle d'une bronchite fuso-spirillaire. De grosses lésions du foie et des surrénales (syphilis) étaient sans doute responsables de la gravité de l'affection.

OBS. II. — Mme Po... Bronchite sanglante subaiguë à allure pseudo-tuberculeuse ayant évolué chez une femme de vingt-sept ans avec une grosse atteinte de l'état général et un minimum de signes physiques.

Examen des crachats. — Expectoration sanglante peu abondante (2 à 3 crachats) surtout matutinale. Association fuso-spirillaire.

Evolution. — Vers la guérison en trois semaines sous l'influence de la thérapeutique arsenicale (stovarsol)

II. — **Abcès chroniques non fétides.**

OBS. III. — Mlle Ruel..., entre à l'hôpital Bichat avec un état fébrile sans localisation apparente. Au troisième jour, hémoptysie de sang pur qui se répéta les jours suivants. Disparition progressive des phénomènes généraux et installation d'une expectoration sanglante, durable, peu abondante, sans signes physiques. La radiographie a montré un foyer en plein lobe inférieur gauche avec forte présomption d'une cavité.

Examen des crachats. — Absence de fétidité. Crachats fluides, brun-chocolat, contenant de très nombreux spirilles polymorphes.

Evolution. — Chronique, par poussées. Amélioration légère par le traitement arsenical. Signes physiques et radiologiques inchangés.

Nous venons de revoir la malade ; l'expectoration a réapparu, l'état général a nettement décliné. La radiographie ne laisse aucun doute sur l'existence d'une caverne.

III. — **Gangrènes ou abcès putrides à évolution lente.**

OBS. IV. — Sca... Gangrène pulmonaire subaiguë secondaire à un abcès fétide de la marge de l'anus. Evolution par poussées. Au cours de ces poussées s'est développé un bloc de condensation de la base droite, puis une excavation de ce foyer.

Examen des crachats. — Expectoration typique de gangrène pulmonaire. Flore anaérobie abondante, très nombreux spirochètes de types divers. Quelques bacilles fusiformes. Traité par le stovarsol. Amélioration en trois mois. Disparition de l'expectoration et des signes physiques.

(**) Les observations sont rapportées au complet dans la thèse d'Adida (Amette, éditeur).

OBS. V. — Coin..., vingt-cinq ans. Gangrène pulmonaire ayant débuté à l'âge de quatorze ans par une vomique abondante et fétide... Syndrome de suppuration fétide du poumon avec signes pseudo-cavitaires de la base droite contrastant avec l'intégrité relative de l'état général.

Expectoration très fétide, très abondante, 500 à 800 centimètres cubes par jour. Spirochètes très polymorphes et très nombreux (nº 2 de la figure), quelques bacilles fusiformes. Aucune amélioration par les différents traitements (sérothérapique, arsenical, etc.).

OBS. VI. — Coc... Gangrène pulmonaire subaiguë avec excavation du lobe moyen du poumon droit.

Expectoration. — Très abondante, très fétide, contenant par champ microscopique 4 à 5 spirochètes d'aspect varié. Quelques bacilles fusiformes.

Evolution nettement favorable sous l'influence du stovarsol. L'expectoration a considérablement diminué et la fétidité a disparu.

OBS. VII. — Pit... Gangrène pulmonaire à évolution subaiguë ayant évolué en six mois. Lésions bilatérales avec signes d'excavation des deux côtés. Importantes déformations ostéo-articulaires portant sur les grosses articulations (genou, tibio-tarsienne, poignet) qui sont extrêmement douloureuses et se développent par poussées d'allure nettement infectieuse.

Expectoration. — Très abondante, horriblement fétide. Spirochètes très nombreux (30 à 40 par champ), très polymorphes. Décharges microbiennes pendant lesquelles le nombre des spirochètes augmentait considérablement (60 et plus par champ : nº 3 de la figure). Mort dans le marasme.

Autopsie. — Gangrène à foyers multiples des deux poumons, surtout importante au lobe inférieur gauche où paraît exister l'aspect des abcès bronchectasiques des Américains. Nombreux spirochètes sur les frottis.

OBS. VIII. — C... Albanais. Gangrène pulmonaire subaiguë avec abcès du sommet droit. Caverne volumineuse avec image hydro-aérique. Expectoration d'abondance moyenne, très fétide. Présence intermittente de spirochètes assez nombreux; quelques bacilles fusiformes.

Traité par thoracoplastie extra-pleurale (Dr Mocquot), il se trouve actuellement dans un état à peu près satisfaisant.

IV. — Gangrène pulmonaire ou abcès putrides à évolution aiguë.

OBS. IX. — M. Po... Gangrène pulmonaire de la partie moyenne du poumon droit rapidement mortelle.

Expectoration. — Très abondante, très fétide. Très nombreux spirochètes très polymorphes. Assez nombreux bacilles fusiformes.

Autopsie. — Tout le poumon droit est rempli par des foyers de broncho-pneumonie putride. Les frottis faits au cours de l'autopsie ont montré surtout des spirilles du type Vincent. Les coupes après imprégnation à l'argent ont révélé de nombreux spirochètes polymorphes mais où prédomine le type Bezançon-Etchegoin.

OBS. X. — Pi... Gangrène pulmonaire de la totalité du poumon droit ayant évolué en une quinzaine de jours.

Expectoration. — Très abondante, très fétide ; quelques spirochètes.

Autopsie. — Epanchement purulent de la grande cavité thoracique droite. Foyers de sphacèle disséminés dans le poumon droit. Les coupes histologiques ont montré de très nombreux spirochètes polymorphes. Celles qui ont intéressé les foyers corticaux ont permis de suivre jusque dans la plèvre la flore spirochétienne.

OBS. XI. — Froi... Abcès gangreneux de la base gauche, avec image hydro-aérique ayant évolué en trois semaines vers la mort. Le traitement institué (arsenicaux, sérum antigangreneux, phrénicectomie) s'est montré impuissant.

Expectoration. — Très abondante, très fétide, légèrement sanglante, riche en spirochètes et en bacilles fusiformes. Cette flore a été retrouvée dans le liquide retiré par ponction, dans les frottis pratiqués à l'autopsie et dans les coupes de l'abcès.

V. — Gangrène pulmonaire compliquant une sclérose pulmonaire.

OBS. XII. — Leb... Gangrène pulmonaire aiguë survenue chez un malade ayant un long passé bronchique. Au cours de l'évolution, apparition d'une pleurésie putride dont le liquide assez abondant ne contenait pas de spirochètes.

Expectoration. — Abondante et fétide. Spirochètes très nombreux. Quelques bacilles fusiformes.

Autopsie. — Grosse sclérose pulmonaire avec foyers de sphacèle péribronchique. Très nombreux spirochètes visibles tant sur les frottis que sur les coupes après imprégnation à l'argent.

VI. — Gangrène pulmonaire et tuberculose.

OBS. XIII. — Grand... Gangrène pulmonaire du lobe supérieur droit, avec grosse spélonque, ayant évolué, dans une première phase, vers l'amélioration. Dans une deuxième phase, apparition de tuberculose aiguë bilatérale, rapidement mortelle.

Expectoration. — Au début, très abondante et fétide, contenant de très nombreux spirochètes (nº 1 de la figure). Pas de bacilles fusiformes. A la phase terminale, expectoration peu abondante, non fétide. Rares spirochètes, type Bezançon.

Autopsie. — Pleurésie séro-fibrineuse de la grande cavité droite. Pleurésie purulente diaphragmatique droite. Foyers de broncho-pneumonie tuberculeuse disséminés dans les champs pulmonaires. La coupe de la caverne du sommet droit n'a pas montré de bacille de Koch ni de foyer caséeux. Tissu de sclérose dense sans structure parenchymateuse reconnaissable.

En résumé, mis à part les deux premiers cas de bronchite et un cas d'abcès putride du poumon à évolution aiguë dans lesquels nous avons trouvé une association fuso-spirillaire typique, toutes les expectorations que nous avons examinées nous ont montré une flore extrêmement variée.

Il nous faut tout d'abord *insister sur la constance de la flore anaérobie* : bacilles et cocci prenant ou ne prenant pas le Gram, disloquant ou non la gélose. Mais, d'autre part, dans tous les cas qu'il nous a été donné de suivre, *nous avons retrouvé par une recherche systématique des agents spiralés, spirilles ou spirochètes de caractère variable,* tantôt très nombreux (60 par champ microsco-

pique), tantôt moins abondants (3 à 4 par champ). Variables suivant les moments, apparaissant par décharges, ils affectaient tantôt le type décrit par Vincent : spirilles minces, élégants, à ondulations irrégulières et peu profondes, à extrémités effilées ; tantôt celui décrit par le professeur Bezançon et Etchegoin : spirochètes courts, trapus, à ondulations régulières, à spires profondes et à extrémités carrées ; tantôt un type intermédiaire, difficilement classable.

Dans tous les cas, il nous a été possible de les colorer non seulement par la méthode de Fontana-Tribondeau, mais aussi par les colorations simples. Celles-ci, il est vrai, nécessitent une recherche plus minutieuse et plus attentive.

Les bacilles fusiformes, hors les trois cas précités, n'étaient décelables qu'à titre d'unités isolées.

***

Nous avons pu pratiquer six vérifications anatomo-pathologiques.

Dans l'*observation I*, alors que la clinique faisait prévoir des lésions étendues et diffuses, l'autopsie fut presque entièrement négative. Nous ne pûmes découvrir que quelques petits foyers de broncho-pneumonie à cocci. L'hypothèse la plus vraisemblable nous paraît celle d'une bronchite fétide greffée sur une pneumopathie banale.

Dans notre *observation IX*, sur laquelle deux d'entre nous reviendront avec M. le professeur Lémierre et Laporte, nous avons étudié des lésions particulièrement intéressantes. Il s'agissait de noyaux de broncho-pneumonie gangreneuse ; dans le putrilage central, les spirochètes étaient déjà nombreux, mêlés aux microbes habituels, mais dans la zone de nécrose périphérique, zone d'extension, ils formaient, presque à l'état de pureté, une zone d'infiltration dense, et au delà ils apparaissaient seuls dans la zone d'alvéolite congestive et catarrhale et, fait plus curieux, criblaient les parois artérielles, se répandant dans la lumière des vaisseaux comme dans leur atmosphère cellulo-lymphatique. Cette observation était également fort intéressante par ses particularités bactériologiques. Si la majorité des spirochètes étudiés sur les coupes répondaient à la description Bezançon-Etchegoin, leur polymorphisme n'en était pas moins indiscutable. Ils différaient, d'autre part, des formes décelées dans les crachats ou les frottis pulmonaires qui, elles, répondaient au type Vincent et étaient colorables comme lui par les couleurs d'aniline. Des essais de ces mêmes colorations sur les coupes demeurèrent sans résultat. Déjà Le Blaye, dans sa thèse sur la stomatite mercurielle, avait vu que des spirilles de Vincent authentiques nécessitaient l'imprégnation argentique pour être mis en évidence dans les tissus (*).

Dans nos *observations X, XI et XII*, nous avons retrouvé des lésions analogues avec la même disposition des spirochètes.

Si dans l'*observation XIII*, en dehors des foyers récents et terminaux de broncho-pneumonie tuberculeuse banale, nous n'avons pu déceler de bacille de Koch ni de tubercules dans l'ancienne caverne et dans la zone scléreuse adjacente, tout dans l'histoire clinique concorde avec ce résultat négatif pour en affirmer l'origine gangreneuse. Il s'agissait sans nul doute d'un foyer sclérosé et pratiquement guéri. C'est le seul cas de sphacèle pulmonaire où nous n'avons pu retrouver de spirochètes sur les coupes.

(*) Nous sommes redevables de tous nos examens histopathologiques, à notre élève et ami Delbreil, préparateur à la Faculté, à qui nous tenons à témoigner toute notre reconnaissance.

***

Nos recherches bactériologiques ont été pratiquées dans le laboratoire de bactériologie de la Faculté de médecine. Les cultures ont été faites avec des parcelles d'expectoration lavée et diluée dans du sérum physiologique.

Nous avons utilisé les milieux suivants : bouillon nutritif, bouillon sous huile de vaseline, bouillon additionné de sérum ou de sang, bouillon vacciné (**) ;

Sérum humain, de cheval, de lapin, dilué au dixième, au cinquième, au tiers, à moitié sous huile de vaseline ; milieu de Noguchi ;

Gélose Veillon ; gélose Veillon-sérum ; gélose et gélatine Veillon à parties égales ; gélose Tarozzi; gélose inclinée au sang.

Le *p*H de tous nos milieux liquides a été vérifié. Il variait de 7,5 à 7,7. Les cultures ont été pratiquées à 37°, à la température du laboratoire, à 28 et 32°, point le plus favorable à la multiplication des spirochètes.

Dans tous nos milieux, les germes anaérobies poussent plus ou moins rapidement et en plus ou moins grande abondance. Dans les milieux au bouillon, les cultures en quarante-huit heures se troublent, deviennent extrêmement fétides, nauséabondes, et l'examen microscopique révèle la présence de très nombreux bacilles très allongés, très flexueux. Les jours suivants, il se forme un gros dépôt brunâtre et le bouillon s'éclaircit. A la limite de séparation du bouillon et de l'huile de vaseline existe un voile épais blanchâtre constitué microscopiquement par un feutrage de cocci prenant et ne prenant pas le Gram. Vers le vingtième jour, le bouillon est de nouveau translucide, sans odeur, et l'examen montre la disparition des bacilles fusiformes. *Dans ces milieux au bouillon, nous n'avons jamais obtenu de culture de spirochètes.*

Dans les milieux au sérum et le milieu Noguchi, quelles que soient la nature et la dilution du sérum, pourvu que la température de l'étuve soit au moins de 32°, *nous avons pu conserver des spirochètes pendant plus d'un mois.*

Dans ces milieux, les germes se disposent en trois zones : 1° une zone inférieure constituée par un magma plus ou moins gélatineux où l'examen révèle, à côté d'une flore anaérobie assez abondante, de très nombreux

(**) Le mode de préparation du bouillon vacciné est exposé dans ses détails dans la thèse de Adida.

bacilles fusiformes ; 2º une zone superficielle immédiatement située sous l'huile de vaseline, dans laquelle se conservent et se multiplient des spirochètes d'aspect très polymorphe (*) (voy. fig. 4 et 5) ; 3º enfin, à la limite de séparation du milieu et de l'huile de vaseline se développe un voile épais blanchâtre, formé par de très nombreux cocci Gram-positifs et négatifs.

Les milieux Tarozzi ont été peu propices au développement des spirochètes. Seuls les bacilles fusiformes et la flore anaérobie se sont multipliés autour du fragment d'organe. Dans les milieux solides anaérobies, gélose Veillon et gélose-gélatine, on observe la dislocation plus ou moins rapide du milieu. Des colonies fines variées se développent sur gélose inclinée avec eau de condensation abondante, alors que sur la gélose poussent des colonies de staphylocoques, de streptocoques, de germes divers ; dans l'eau de condensation se multiplient des bacilles fusiformes d'aspect différent de ceux obtenus dans les bouillons et les sérums.

Repiquage des cultures. — Le repiquage des cultures de bacille fusiforme de bouillon en bouillon a toujours été possible. Le passage de cultures en bouillon en milieu sérum a donné naissance, à plusieurs reprises, à des formes ondulées, sinon à des spirochètes véritables, rappelant étrangement les figures de Sanarelli et de Smith (nº 11 de la figure).

En même temps que ces formes apparaissaient, nous avons noté la disparition complète des bacilles fusiformes que nous retrouvions dès que nous repiquions les cultures en bouillon sous huile de vaseline.

On a donc l'impression d'une modification morphologique de ces germes. Seule l'obtention de cultures pures permettrait de l'affirmer.

***

Nos recherches expérimentales ont été faites surtout sur le cobaye. Elles ont porté sur 30 animaux. Nous avons pratiqué des injections sous-cutanées, intrapéritonéales et intra-trachéales de crachats et de cultures.

Par injection sous-cutanée de crachats, nous avons obtenu soit des abcès, soit des phlegmons diffus fétides ou gangreneux riches en spirochètes d'aspect très polymorphe (nºs 4 et 5 de la figure). Par passage de cobaye à cobaye nous avons eu un pus de plus en plus virulent et de plus en plus riche en spirochètes. Ce pus retiré par ponction et laissé à l'étuve s'enrichit encore considérablement. Les spirochètes que nous y avons trouvés sont d'aspect très variable, tantôt courts et trapus, à ondulations profondes et régulières, tantôt déliés, à ondulations lâches et irrégulières.

Dans un cas (Obs. III), nous avons obtenu des abcès dont le pus ne contenait que des cocci et, à notre grande surprise, la culture de ce pus nous a donné des formes bacillaires ne prenant pas le Gram.

Les **injections sous-cutanées de cultures** ne nous ont pas donné de résultat. Pour obtenir des abcès, il nous a fallu utiliser des cultures jeunes additionnées de poudre de talc. Nous avons ainsi déterminé des abcès dont le pus contenait des cocci et des bacilles fusiformes.

(*) Nous n'avons obtenu de type relativement uniforme qu'en pratiquant l'autoculture du pus spirochétien à 32º. S'agit-il du retour au type de formes aberrantes, ou de la survivance du germe le plus résistant? Nous ne saurions l'affirmer (nº 6 de la figure).

Dans un cas, alors que la lésion primitive était cicatrisée, nous avons assisté au développement d'un deuxième abcès situé à distance du premier. L'examen microscopique du pus retiré révélait uniquement de très nombreux cocci. La culture de ce pus a permis le développement de nombreux bacilles fusiformes.

L'injection intrapéritonéale de crachats provoquait rapidement des péritonites putrides à spirochètes.

Enfin les **injections intra-trachéales** sont restées négatives quant à la formation de lésions pulmonaires. Nous avons toujours obtenu des suppurations plus ou moins généralisées trachéo-médiastino-péritonéales. Nous avons essayé sans résultat de localiser la lésion expérimentale sur les poumons en utilisant un cobaye tuberculeux.

Après une injection intra-trachéale qui, par suite d'un défaut de technique, avait diffusé dans les muscles de la nuque, nous avons observé le développement d'un abcès chronique à spirochètes.

Les coupes de la paroi de l'abcès ont montré une disposition analogue à celle rencontrée sur les coupes de foyers gangreneux humains. En particulier, on voit nettement une zone, relativement pure en spirochètes, périphérique au foyer nécrotique, véritable zone d'attaque, d'extension du processus sphacélique. Sur les coupes encore on note un net polymorphisme des spirochètes.

Dans l'ensemble, ces recherches bactériologiques et expérimentales nous ont confirmé l'importance des spirochètes dans le développement des processus gangreneux que nous étudions. Mais, après l'examen des crachats, après l'étude histologique, elles renforcent notre impression de polymorphisme de ces germes.

S'agit-il d'un agent unique, d'aspect singulièrement variable, ou d'agents multiples? Les spirochètes se montrent-ils comparables sur ce point aux microbes anaérobies toujours associés? Actuellement, en l'absence de cultures pures, la question ne peut qu'être posée. D'autre part, si nous avons retrouvé les formes spirilloïdes que Sanarelli (24) décrit comme phase évolutive des bacilles fusiformes, si nous avons vu ce bacille — de milieu bouillon à milieu sérum, d'abcès à culture — réapparaître à partir de souches qui en semblaient dépourvues, l'impureté permanente de nos cultures ne permet pas non plus d'affirmer le cycle évolutif. Le pourrions-nous d'ailleurs, qu'avec Smith, dont les figures coïncident avec les nôtres, nous n'oserions pas parler de transformation en spirochète. La théorie de Sanarelli nous paraît singulièrement « extrapoler » les variabilités constatées.

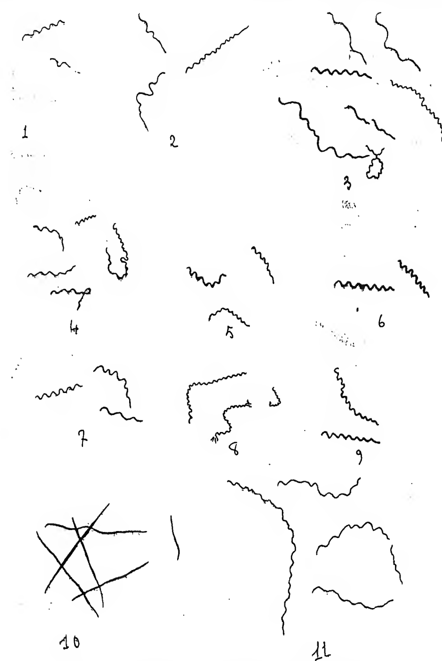
***

Quelles conclusions au moins provisoires tirer de nos recherches ?

1º Les spirochètes se retrouvent sans nul doute avec une grande fréquence dans les pneumopathies

putrides. *Dans notre expérience, depuis que nous les recherchons systématiquement, nous les avons toujours trouvés.*

confirment sur ce point les conclusions de Bezançon et ses élèves. Ils sont l'agent d'attaque, celui qui met en branle le processus putride ; mais,



Germes spiralés rencontrés dans les crachats et les cultures.

1. *Spirochæta.* Obs. Ogr.
2. *Spirochæta.* Obs. Com.
3. *Spirochæta.* Obs. Pit.
4. Pus d'abcès expérimental. Fontana.
5. Pus d'abcès expérimental. Fuchsine.
6. Autoculture d'un pus spirochétique.
7. Culture en sérum au dixième à 32°.
8. Culture en sérum au tiers à 37°.
9. Culture en sérum au tiers à 32°.
10. Bacille fusiforme. Culture en bouillon.
11. Bacille fusiforme. Culture en sérum. Formes spiralées (?).

2° **Quel est leur rôle pathogène?** — Nos constatations anatomo-pathologiques d'une part, les résultats de nos expériences d'autre part, condition nécessaire de la gangrène, en sont-ils une condition suffisante? Cela est peu probable. Bien vite la flore anaérobie se surajoute et peut

dès lors commander l'évolution pathologique. C'est ce qui explique l'inefficacité presque constante de la thérapeutique arsenicale.

3° **Comment classer ces germes spiralés ?** — En dehors des cas de bronchite, il est tout d'abord certain que *l'association fuso-spirillaire est exceptionnelle.* Il s'agit de spirochètes, mais nous n'avons pas retrouvé exclusivement le spirochète spécial bien défini décrit par Etchegoin. Dans les crachats qu'il nous a été donné d'étudier, il s'agissait de formes très variables, bien mises en évidence par le Fontana-Tribondeau, mais également colorables par les couleurs d'aniline.

Dans les *coupes*, le *même polymorphisme* s'observait. Dans certains cas pourtant existait une prédominance du *Spirochæta bronchialis.*

Provisoirement nous restons en présence des trois hypothèses suivantes :

Ou bien il y a des catégories différentes de gangrène pulmonaire répondant chacune à un type particulier de spirochète, hypothèse qui cadre mal avec la coexistence des formes diverses. Peut-être cependant la forme fuso-spirillaire de Kline et Berger, certainement très rare, devrait être mise à part ;

Ou bien il existe un *spirochète singulièrement polymorphe* ;

Ou bien il existe une infection spirochétienne multiple. L'un des germes, comme dans les cas publiés par Bezançon, pourrait prendre une prépondérance à peu près exclusive.

Cette hypothèse nous paraît actuellement la plus vraisemblable ; mais, pour aboutir à la solution du problème, il faudrait avant tout obtenir régulièrement des cultures pures de spirochètes, à quoi nous avons jusqu'à présent échoué.

BIBLIOGRAPHIE

(Articles cités au cours du précédent travail.)

1. RONA, Sur l'étiologie et la pathologie de l'angine et de la gangrène pulmonaire (*Arch. dermat. u. syphil.*, Bd. LXXIV, p. 171, 1905).

2. CASTELLANI, Note on a peculiar form of hemoptysis with presence of numerous spirochætæ in the expectoration (*Lancet*, 19 mai 1906, p. 1384).

3. ROTHWELL, Bronchial Vincent's angina (*J. of the Am. med. Assoc.*, 4 juin 1910).

4. GALLI VALERIO, Ueber spirochætosis bronchialis (*Centralbl. f. Bakt.*, Orig., Bd. LXXVI, Heft 7, 1915).

5. LURIC, Note on Castellani's bronchospirochætosis with report of a case (*The Journal of trop. med. a. hyg.*, 1er décembre 1915, p. 269).

6. BEAU, DIDE et RIBEREAU, Note sur une affection épidémique avec tendance hémorragique et présence passagère d'un spirille dans les crachats (*Soc. méd. des hôp.*, 7 juin 1918, p. 582).

7. DELAMARE, Sur quelques cas de spirochétose broncho-pulmonaire (*Soc. biol.*, 10 mai 1919). — Spirochétoses resp. stomat. (Masson 1924). — Spirochètes et gangrène pulmonaire (*Acad. de méd.*, 2 mars 1926).

8. NOLFF et SPEHL, La bronchite fétide à spirilles (*Arch. méd. Belges*, juillet 1918).

9. PLAUT, Lungengangrän u. fuso-spirillär Symbiose (*Deuts. med. Woch.*, 1920, nos 50-51).

10. GHON, *Centralbl.*, f. Bakt. Orig., B. LXXI, oct. 1913, p. 112.

11. PERRIN, Gangrène pulmonaire fuso-spirillaire guérie par l'arsénobenzol (*Soc. méd. hôp.*, Paris, 24 juillet 1914).

12. KLINE et BERGER, Spirochetal pulmonary gangrene (*J. of. Am. med. Assoc.*, 1926, p. 1452).

13. PILOT et DAVIS, Fusiform bacilli and spirochetes. Rôle in pulmonary abcess grangrene and bronchectasis (*Arch. int. med.*, 1924, p. 313).

14. SMITH, La fuso-spirochétose pulmonaire (*The Am. Review of tuberculosis*, novembre 1927).

15. OLGA BIKOWA, Zur Ætiologie der Lungengangren (*Wirch. Arch.*, Bd. 258, p. 3).

16. LEMIERRE et L. KINDBERG, Étude clinique de la gangrène pulmonaire (*Annales de médecine*, 1924, p. 244).

17. BEZANÇON et DE JONG, Formes cliniques et pathologiques de la gangrène pulmonaire (*Congrès Nancy*, 1925). — BEZANÇON et MOREAU, *Soc. méd.*, 1926, p. 1641. — BEZANÇON, Etiologie (*Soc. méd.*, 1927 p. 728).

18. VINCENT et DELAMARE, in *Soc. biol.*, 1922.

19. *Acad. de méd.*, 1925, 1926, 1927.

20. SERGENT, *Acad. de méd.*, 8 juin 1926 ; *Soc. méd. des hôp.*, 8 mai 1927. — SERGENT et BORDET, *J. méd. français*, août 1926.

21. LÉON-KINDBERG et KOURILSKY, Sur l'étiologie de certains cas de dilatation des bronches chez l'adulte (*Ann. méd.*, novembre 1927).

22. KOURILSKY, Thèse Paris, 1927.

23. LÉON-KINDBERG et CATTAN, *Soc. méd. des hôp.*, 2 décembre 1927.

24. SANARELLI, *Ann. Institut Pasteur*, février et juillet 1927.

ÉTUDE SÉROLOGIQUE DE L'INFECTION PALUSTRE

PAR

le Dr HENRY (A.-F.-X.)

Chef du laboratoire départemental de bactériologie de Constantine.

En 1880, Laveran, médecin de l'hôpital militaire de Constantine, faisait la grande découverte de l'hématozoaire du paludisme. Il fournissait en même temps le plus précieux moyen de diagnostic de cette affection.

Mais il est bien connu que la recherche de l'hématozoaire, au cours du paludisme, peut se trouver en défaut.

Depuis longtemps, on s'est efforcé de trouver dans l'étude du sérum des paludéens un signe caractéristique de l'infection palustre. Nous ne rappellerons que pour mention les recherches de Lo Monaco et de Paniche sur le pouvoir du sérum

des paludéens dilué à 1 p. 5 d'agglutiner les hématies d'autres paludéens ou d'individus sains. Plus caractéristiques du sérum paludéen seraient les schizontolysines, étudiées en France par Abrami et Senevet.

Mais, en l'absence de cultures faciles, ces recherches ne sont pas entrées dans la pratique.

La réaction de déviation du complément n'a pas fourni non plus de renseignements vraiment utilisables ; De Blasi, en particulier, n'a obtenu aucun résultat convenable avec cette méthode en utilisant comme antigène du sang riche en parasites. Nous-même, soit en utilisant un antigène analogue, soit avec un antigène préparé avec la rate de malades morts d'accès pernicieux, nous avons échoué dans nos tentatives.

Rechercher un autre signe sérologique, c'était essayer de répondre à l'appel fait par Sir Patrick Manson à l'assemblée de la *British Medical Association* (1908) quand il disait : « Toute méthode permettant de reconnaître qu'un malade est ou non atteint de paludisme devra être accueillie comme une nouvelle conquête de la médecine pratique. »

Au Congrès pour l'avancement des sciences de Constantine (avril 1927), nous avons communiqué un nouveau procédé d'examen sérologique de la malaria. Nos recherches, sous bien des rapports, sont encore incomplètes à l'heure actuelle ; mais nous croyons utile d'en développer dès maintenant quelques points essentiels.

Le principe appliqué n'a guère été utilisé jusqu'à présent de propos délibéré dans les études sérologiques. Voici ce principe : Quand un antigène venu de l'extérieur pénètre dans l'organisme et s'y multiplie, celui-ci réagit en sécrétant des anticorps. Nous appelons « exoantigènes » ces antigènes venus de l'extérieur.

A côté des exoantigènes, on peut envisager des antigènes produits dans l'organisme même à la faveur de divers processus (infectieux ou autres). Ces antigènes, que nous appelons « endogènes », peuvent donner lieu à la formation d'anticorps spéciaux : les anti-endogènes. En exposant le processus anatomo-pathologique de l'intoxication palustre, Kelsch et Kiener ont montré que toutes les lésions laissant des traces sur le cadavre sont subordonnées à l'accumulation dans l'organisme de deux pigments dérivés de l'hémoglobine, l'un, le pigment ocre, renfermant beaucoup de fer, l'autre, le pigment mélanique (1). Pour nous, ces pigments constituent de véritables endogènes et doivent donner lieu à la formation d'anti-endogènes. C'est ainsi que nous avons été amené à constater le pouvoir floculant des sérums paludéens en présence de certaines solutions ferriques et de suspension de mélanine.

A. **Ferro-floculation.** — Nous avons mis le sérum des paludéens en présence de diverses préparations facilitant l'assimilation du fer dans l'organisme (fer colloïdal, complexes du fer avec des lipoïdes, sels organiques de fer ; peptonates, cacodylates, méthylarséniate, etc.). Des expériences faites avec ces substances et avec d'autres sels de fer sont restées sans succès. On n'obtenait avec certaines aucune floculation utilisable ; avec d'autres, on obtenait avec tous les sérums indistinctement des floculations d'ordre physico-chimique banal.

Parmi les échantillons de méthylarséniate de fer, plusieurs se sont montrés inutilisables. La solution de métharfer Bouty seule nous a donné de bons résultats.

Nous avons repris dernièrement l'étude de l'albuminate de fer que nous avions abandonnée au début de nos recherches avec une technique imparfaite. On sait que le pigment ocre est une sorte d'albuminate de fer. Mais l'albuminate de fer que nous avons eu à notre disposition (fabrication Poulenc) n'est pas un produit pur, il contient un excès d'albumine (environ 1 p. 100) ; à la dissolution, il reste une fraction insoluble dans l'eau.

Nous avons utilisé une solution titrant pour mille $0^{gr},75$ de fer et avec une technique très analogue à celle que nous allons décrire pour le métharfer ; des résultats ont été valables, mais nous préférons le métharfer Bouty, produit pur préparé d'une façon spéciale et toujours identique à elle-même et présenté en solutions qu'il suffit de diluer pour l'emploi.

Technique de la réaction au métharfer. — Pour pratiquer la ferro-floculation, on emploie le sérum *très clair, frais, non chauffé.* Eviter le plasma fluoruré.

Remarque importante. — Faire autant que possible les prélèvements chez des sujets à jeun : pendant la période digestive, les réactions sont atténuées (sans doute par la présence de produits du métabolisme du fer absorbant partiellement les anti-endogènes). Pratiquer la réaction dix-huit à vingt-quatre heures après le prélèvement.

(1) Kelsch et Kiener ajoutent : « La formation de l'un et l'autre pigment se poursuit dans tout le cours de l'infection, mais peu à peu la formation du pigment mélanique devient exceptionnelle après avoir été inconstant [illegible] du pigment ferrugineux non seulement ne s'arrête pas, mais semble augmenter et acquiert dans certains cas une intensité comparable à celle qu'on observe dans certaines anémies pernicieuses » (Traité des maladies des pays chauds).

La solution de métharfer Bouty à 2 p. 100 (conservée à la glacière pour éviter les moisissures) est dilué au 1/6 et au 1/12 dans l'eau distillée stérile, ce qui donne des solutions au 1/300 et au 1/600. On peut obtenir ces dilutions en partant des ampoules stériles (solutions à 5 p. 100 dont on fait une dilution au 1/15 (1/300 ; diluer ensuite au demi : 1/600). A chaque dilution, ajouter du sérum à raison de $0^{cc},2$ par centimètre cube de solution ferrique. On peut donc, suivant la quantité du sérum dont on dispose, employer plus ou moins de solution ferrique (et même, pratiquer des micro-réactions si l'on a très peu de sérum).

Pour beaucoup de sérums, on pourrait se contenter de la réaction avec des solutions dans l'eau distillée ; mais on rencontre des sérums paludéens qui floculent même avec l'eau distillée ; aussi, à côté des réactions avec des dilutions en eau distillée, nous pratiquons la réaction en milieu légèrement salé.

Après de nombreux essais, nous avons constaté que l'eau salée à 2 p. 1 000 convenait pour la plupart des sérums surfloculants. On sera rarement obligé d'utiliser un taux de sel plus élevé qui pourrait trop atténuer la floculation.

Le tableau ci-après indique la répartition des réactifs dans les cinq tubes à hémolyse servant à la réaction.

NUMÉROS DES TUBES	1	2	3	4	5
	cc.	cc.	cc.	cc.	cc.
Sérum	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Métharfer Bouty à 1/300 en eau distillée	1				
Métharfer Bouty à 1/600 en eau distillée		1			
Eau distillée (témoin)			1		
Métharfer Bouty à 1/300 en eau salée à 2 p. 1 000				1	
Eau salée à 2 p. 1 000 (témoin)					1

Chaque tube renferme $1^{cc},2$ de liquide. On peut faire un témoin commun en ajoutant à 1 centimètre cube de solution de métharfer (salée ou non) $0^{cc},2$ d'eau physiologique (pour remplacer le sérum). Ce témoin n'est utile que pour la mensuration de la floculation au photomètre dont nous parlerons plus loin.

Les réactifs étant répartis, placer à l'étuve après avoir bien agité les tubes, laisser une heure et demie à 37°. Retirer et laisser une demi-heure à la température du laboratoire. Lecture deux heures au plus après le début de l'expérience. Les réactions sont moins belles en n'employant pas l'étuve. Ne retenir que les floculations nettes, négliger les floculations douteuses ou trop tardives. Il ne serait pas impossible en effet que, à l'occasion du métabolisme des substances ferrugineuses, des anti-endogènes de faible intensité fassent leur apparition. Nous nous en tiendrons donc à la lecture après deux heures de réaction.

La floculation palustre a d'ailleurs un aspect un peu spécial. Il s'agit de grumeaux rappelant ceux d'un séro-diagnostic Widal macroscopique fort. Les réactions tardives banales donnent plutôt un léger trouble floconneux (1).

Lorsqu'il y a floculation ou forte opacification dans le témoin sérum-eau distillée, on ne tient compte que de la réaction en eau salée, qui est seule valable.

Lorsque les réactions en eau distillée sont valables (témoin non floculé), l'observation des dilutions en eau salée permet dans une certaine mesure d'apprécier l'intensité des réactions, que la photométrie indique d'une façon plus précise. Les sérums peu floculants donnent des réactions peu perceptibles en eau salée.

Résultats obtenus. — Depuis le début de nos recherches, nous avons examiné 427 sérums, dont 216 paludéens et 211 non paludéens. Le diagnostic du paludisme a été, pour les cas fébriles, presque toujours confirmé par l'examen microscopique. Pour quelques cas, et pour la plupart des paludéens chroniques, l'anamnèse était tellement nette que, faute d'examen microscopique, il n'y avait pas d'erreur possible.

Nos cas de paludisme se répartissent ainsi :

1° Infection à *Plasmodium præcox*... 40 cas.
2° Infection à *Plasmodium vivax*..... 83 —
3° Infection à *Plasmodium malariæ*.. 5 —
4° Anciens paludéens.............. 88 —
216 cas.

Parmi ces 88 anciens paludéens, il y en avait 12 en excellente santé, 30 atteints de malaises divers, plus ou moins anémiés, 46 atteints d'affections étrangères au paludisme et que nous retrouverons plus loin.

On peut émettre comme loi générale la proposition suivante : *Chez tous les sujets malades à la période des accès fébriles, la réaction est nette-*

(1) Quelques sérums paludéens rares donnent en deux heures une très forte opacification (différente du léger trouble de quelques sérums non paludéens) et les grumeaux ne se forment qu'ensuite. Ces cas litigieux sont beaucoup mieux interprétés par la photométrie. Il en est de même du léger trouble pulvérulent de certains sérums non paludéens. Les grains très fins se dissolvent à la moindre secousse. Pour les cas douteux, un nouveau prélèvement donne souvent un résultat de réaction macroscopique ne prêtant pas à discussion. L'observation des témoins doit être minutieuse. Elle permettra d'écarter les floculations non spécifiques.

ment positive dans l'intervalle des accès. Lorsque l'accès a débuté, la réaction s'atténue et devient peu à peu négative. L'anti-endogène précipitant est en quelque sorte saturé par l'endogène jeté massivement dans la circulation. L'accès terminé, la réaction réapparaît. Donc, quand on constate la présence de nombreux hématozoaires, c'est en vain que l'on recherchera la réaction. La période de début des fièvres subcontinues présente, par suite, des conditions défavorables à l'examen ; toutefois, même dans ces conditions, on peut obtenir une réaction positive lorsque la fièvre date déjà de neuf à dix jours et lorsque les hématozoaires sont rares dans la circulation. Dans 3 cas, au sixième ou septième jour, à un moment où l'hématozoaire était absent sur les frottis, la réaction était positive.

Lorsque les propriétés floculantes commencent à se manifester, la réaction dans le tube 1 est douteuse, celle du tube 2 est nette.

Ce tube n° 2 renferme moins de fer et se prête mieux à l'action d'un anti-endogène faible ou en partie saturé par l'endogène en circulation.

Dans les fièvres à accès intermittents, la constatation d'une réaction seulement légère (tube 2) chez certains malades observés le lendemain d'un accès, nous a incité à rechercher avec insistance sur les frottis l'hématozoaire qui avait échappé à un premier examen et nous a permis de découvrir quelques parasites. Mais en général, comme nous l'avons dit, dans l'intervalle des accès, la réaction est positive et alors on ne trouve plus d'hématozoaires.

Lorsque les accès s'espacent, si le traitement est insuffisant, l'état général restant assez précaire, la réaction persiste comme test de l'infection. Si l'état général s'améliore notablement, la maladie évoluant nettement vers la guérison, la réaction est inconstante ; elle peut disparaître, puis réapparaître à nouveau, suivant le flux et le reflux de l'infection. Nous avons pu voir dans un cas une réaction éteinte réapparaître la veille d'un accès, comme témoignage d'un processus latent, préface de celui qui s'exerce lorsque le paludisme passe à l'état chronique. Une seule constatation de réaction négative chez un paludéen en voie de guérison n'autorise donc pas à proclamer la stérilisation définitive. Pour savoir dans quelles conditions la guérison peut être affirmée par les examens séro logiques répétés, de nombreuses observations sont encore nécessaires ; en tout cas, un paludéen ayant encore une réaction positive n'est pas guéri.

Dans le paludisme chronique, chez 29 malades sur 30 souffrant de malaises divers, plus ou moins anémiés, avec rate plus ou moins perceptible, sans accès, la réaction a été positive. Nous avons vu des malades chez lesquels l'étiologie palustre de certains malaises avait été méconnue. La constatation de la réaction ayant déterminé le traitement approprié, l'amélioration de l'état des malades a été souvent assez rapide. Enfin, chez d'anciens paludéens très bien traités, n'ayant plus d'accès depuis plusieurs années, jouissant d'une santé florissante, la réaction était régulièrement négative. Douze sujets de cette catégorie ont été soumis à l'expérience.

Parmi les 211 non-paludéens soumis à la réaction, nous avons étudié : 1° 50 sujets normaux dont 20 récemment venus de France : les réactions étaient négatives ; 2° parmi les 161 autres sujets non paludéens atteints d'affections diverses, nous avons obtenu des résultats le plus souvent négatifs.

Nous avons cru bon de réunir dans un tableau les 207 cas d'affections diverses avec ou sans antécédents palustres.

NATURE DE LA MALADIE	Nombre total de cas.	Nombre de cas sans antécédents palustres.	Nombre de cas avec antécédents palustres.	Réactions positives.	Réactions négatives.
	cc.	cc.	cc.	cc.	cc.
Typhoïde et paratyphoïdes	60	45	15	2 12	43 3
Méningite aiguë..............	2	2			2
Septicémie puerpérale à streptocoque hémolytique	2	1	1	2	
Otite suppurée..............	3	3			3
Tuberculose pulmonaire cavitaire	5	5			5
Maladie d'Addison	1	1			1
Tuberculose splénique	1	1		1	
Syphilis	90	69	21	19	62 2
Lèpre, cas dû à l'obligeance du Dr Le Bourdelès (Lyon)	1		1		1
Appendicite	5	3	2	2	3
Bronchite grippale	22	18	4	4	18
Blennorragie	2	2			2
Hydronéphrose, anémie, éosinophilie, 15 p. 100, selles non examinées	1	1		1	
Cancer de l'estomac...........	1	1			1
Hématome volumineux, fracture du bras datant de dix jours...	1	1		1	
Leucémie myéloïde	1	1		1	
Anémie simple	5	5			5
Anémie parasitaire, forte éosinophilie à 20 p. 100...........	2	-	2	2	
Cholécystite suppurative.......	2	2			2

D'après le tableau précédent, 7 fois sur 161 cas de maladies diverses, la ferro-floculation a été positive en dehors du paludisme (soit 4,34 p. 100) dans des cas où il existait un processus hémocytolytique.

Chez les anciens paludéens chez lesquels, au cours d'autres affections, elle a été trouvée négative, les malades n'avaient pas eu d'accès depuis longtemps.

En résumé, la ferro-floculation dans le paludisme est surtout précieuse en l'absence d'hématozoaires comme symptômes d'un processus actif en dehors des accès. Pendant les périodes fébriles, on peut avoir des réactions légères avec de très rares hématozoaires. En dehors du paludisme, la réaction est rare ; manifestation d'un processus hémocytoclastique, sa spécificité n'est pas absolue. Elle n'en reste pas moins un symptôme capital de l'infection palustre. Il y a lieu de poursuivre la réaction surtout chez des malades n'ayant pas eu de paludisme, et en employant la méthode photométrique.

Mesure photométrique de la ferro-floculation. — Nous avons tenté d'appliquer la méthode des mesures photométriques à l'aide de l'appareil de Vernes, Bricq et Yvon. Nos recherches se poursuivent encore ; nous serons bref sur ce sujet.

Lorsque la réaction a été mise en train en vue de l'examen macroscopique, la lecture au photomètre a lieu après trois quarts d'heure d'étuve à 37° ; on observe avec les surcharges OA. Les tubes sont agités avant d'être versés dans les cuves ; après examen de chaque sérum, les cuves sont lavées à l'eau distillée et asséchées. (Si l'on veut terminer l'examen par l'observation macroscopique, on reporte les tubes à l'étuve, de façon qu'il se soit écoulé deux heures depuis la répartition des réactifs ; laisser les tubes quinze minutes à la température du laboratoire, puis faire la lecture macroscopique.)

En tenant compte de l'opacité propre des solutions de métharfer, on obtient la densité optique DO de la façon suivante :

Noter le chiffre d'opacité des tubes 1 et 2 (métharfer en eau distillée + sérum) ; suivant les cas, les proportions d'antigène et d'anticorps mis en présence, l'un des tubes donne un chiffre plus fort que l'autre. C'est le chiffre le plus fort qui sera choisi. Appelons-le Rd ; noter ensuite le chiffre d'opacité Td du témoin sérum + eau distillée (tube 3), enfin inscrire le chiffre du témoin général : solution de métharfer + eau physiologique 0,2, soit Tm (témoin à renouveler à chaque séance d'examens).

$$DO = Rd - \frac{Td + Tm}{2}$$

Exemple : Soient 210 le chiffre trouvé pour le tube 1 et 195 le chiffre trouvé pour le tube 2 (on choisit le tube 1).

Soient 165 le chiffre d'opacité du tube témoin 3 et 155 celui du témoin général.

$$DO = 210 - \frac{165 + 155}{2} = 50.$$

Pour trouver la différence optique dans la réaction en eau salée, on procède d'une façon analogue. Nous rappelons que pour les sérums surfloculants la réaction en eau salée est seule valable. Le témoin sérum + eau distillée, quand il flocule, peut donner un chiffre plus fort que les tubes de réaction.

En appliquant cette technique (1), nous avons constaté que DO chez les non-paludéens pouvait s'élever jusqu'à 28 ; de 28 à 32, réaction suspecte ; à partir de 33, réaction positive.

La photométrie nous a donné dans 125 cas examinés des résultats généralement concordants avec la macroscopie, mais la photométrie nous paraît présenter des avantages : 1° elle permet de mieux fixer l'intensité de la réaction ; 2° elle facilite la distinction entre les floculations spécifiques et les floculations douteuses. Nous avons vu qu'avec certains sérums l'opacification forte produite est difficilement interprétée par la macroscopie alors qu'avec la photométrie il n'y a pas d'hésitation possible. Inversement, dans un cas non compris dans le tableau précédent (eczéma avec rétention uréique, éosinophilie 10 p. 100), l'examen macroscopique aurait pu faire opter peut-être pour la positivité alors que la photométrie donnait un chiffre très inférieur à 28. Nous ferons observer ici que les cas d'éosinophilie de notre tableau n'avaient pas été soumis à la photométrie (2).

B. Réactions à la mélanine. — Préparation de la mélanine. — Prendre des yeux de bœufs abattus du jour, les ouvrir, enlever le cristallin ; recueillir les liquides gélatineux teintés de noir ; racler la choroïde pour obtenir davantage de mélanine. A ce magma gélatineux, ajouter peu à peu deux fois son volume d'eau distillée en battant énergiquement. Laisser reposer les particules lourdes pendant vingt-quatre heures. Recueillir l'émulsion homogène ; l'additionner de formol du commerce à 1 p. 200. Conserver cette suspension colloïdale à la glacière. Elle sera utilisée après dilution pour la floculation et pour la déviation du complément.

Avant la dilution, la suspension doit être bien

(1) Cette méthode pour établir la DO est un peu arbitraire, mais c'est celle qui nous a donné les résultats les plus concordants avec la clinique.

(2) L'éosinophilie, bien qu'ayant des rapports avec le métabolisme du fer, est indépendante de la ferro-floculation.

agitée. Parfois des grains trop volumineux se sont formés qui, en présence des divers sérums, provoqueraient des floculations non spécifiques. Il est bon de centrifuger pendant huit minutes à 4 000 tours et de filtrer sur coton de verre.

Mélano-floculation. — Cette émulsion bien homogène est diluée jusqu'à une légère opacité. L'opacité optima pourra être choisie en étalonnant avec des sérums positifs. En général, la dilution convenable s'obtiendra en arrivant à l'opacité correspondant à celle du tube de l'échelle albuminimétrique de Bloch portant le chiffre 0,20 (généralement dilution 1/12).

De cette suspension claire (dilution A) faire une nouvelle dilution au 1/2 (dilution B). A côté des dilutions en eau distillée, utiliser une dilution A' en eau salée à 3,5 p. 1 000 de même opacité que la dilution A. Ce taux de sel est celui qui a paru le mieux convenir pour la plupart des sérums surfloculants. Nous disposons six tubes à hémolyse dans lesquels les réactifs sont répartis comme l'indique le tableau suivant :

NUMÉROS DES TUBES	1	2	3	4	5	6
	cc.	cc.	cc.	cc.	cc.	cc.
Sérum	0,2	0,2	0,3	0,2	0,2	0,2
Mélanine, dilution A	1					
Mélanine, dilution B		1				
Mélanine, dilution B			0,9			
Eau distillée				1		
Mélanine, dilution A'					1	
Eau salée à 3,5 p. 1 000						1

Chaque tube renferme 1 cc,2 de réactifs.

En outre, on prend trois témoins communs à tous les sérums : I, II, III.

Témoin I : 1 centimètre cube de mélanine dilution A + 0cc,2 d'eau physiologique.

Témoin II : 1 centimètre cube de mélanine dilution B + 0cc,2 d'eau physiologique.

Témoin III : 1 centimètre cube de mélanine dilution A' + 0cc,2 d'eau physiologique.

Après répartition, les tubes sont agités puis mis à l'étuve à 37° pendant trois heures et demie à quatre heures ; en raison d'une lyse possible, ne pas attendre davantage. Bien agiter chaque tube avant lecture. Les réactions fortes se voient à l'œil nu ; s'aider de l'agglutinoscope (1). Ne pas tenir compte des précipitations en grains fins, ne retenir que les floculations donnant l'aspect net de flocons de neige ; ne pas tenir compte des réactions en eau distillée si le témoin (tube 4) a floculé.

Déviation du complément. — Le chauffage atténue beaucoup l'activité des sérums. Pratiquer les réactions au sérum non chauffé. En outre, faire en même temps la réaction au sérum chauffé en limitant le chauffage à 56° exactement pendant cinq minutes.

L'antigène mélanique doit être préalablement titré. Diluer la suspension mère dans l'eau physiologique jusqu'à l'opacité correspondant à celle du tube marqué 0,30 de l'échelle de Bloch. Utiliser pour la réaction les deux tiers de la dose maxima n'empêchant pas l'hémolyse.

Utilisation des méthodes à la mélanine. — Pour des raisons de commodité, nous avons surtout employé la mélano-floculation, bien qu'elle soit peut-être moins sensible que la méthode de déviation. Par manque de temps, nous n'avons pu utiliser la mélano-réaction sur une aussi grande échelle que la ferro-floculation découverte la première. La méthode est en cours de perfectionnement.

Deux cents sérums ont été étudiés, dont cent paludéens. Les résultats obtenus ont été assez comparables à ceux obtenus avec la ferro-floculation ; avec quelques différences cependant : le cas d'infection à streptocoque hémolytique sans antécédents palustres certains a donné au métharfer une réaction assez nette et douteuse à la mélanine. Mais, dans deux cas de *choroïdite sans paludisme*, la séro-floculation, positive avec la mélanine, était négative avec le métharfer. En outre, huit floculations non spécifiques à grains assez fins ont été observées.

Nous nous efforçons en ce moment de perfectionner la préparation de l'antigène mélanique.

Avantages du sérodiagnostic de l'infection palustre. — 1° Dans le paludisme primaire, nous avons vu les conditions dans lesquelles l'utilisation du sérodiagnostic est indiquée.

2° A la période secondaire, la séro-floculation permettra de rapporter au paludisme un accès de fièvre terminé. Elle facilitera aussi le diagnostic du paludisme larvé, forme dans laquelle l'hématozoaire est difficile à mettre en évidence.

3° Dans le paludisme tertiaire (paludisme viscéral apyrétique), la séro-réaction permettra d'orienter le diagnostic. En France, le paludisme guérit assez rapidement, mais dans les pays où la malaria est endémique, les réinfections fréquentes, le climat déprimant, le paludisme chronique s'installe, compliquant parfois diverses maladies et

(1) L'agglutinoscope est indispensable. En ne l'employant pas on n'observe pas certaines floculations, qui peuvent se produire dans le témoin sérum-eau distillée. Ces auto-floculations entraînent la précipitation des grains de mélanine dans les autres tubes et donnent de fausses réactions parfois très fortes.

même pouvant à lui seul être responsable d'un certain nombre d'états pathologiques (hépatites, aortites, néphrites, etc.), le passage du parasite dans le sang étant alors exceptionnel.

Bien que, dans certaines observations, l'alcoolisme, la syphilis jouent un rôle, méconnaître celui de l'hématozoaire serait priver le malade d'un *secours thérapeutique important.*

Nous estimons qu'un certain nombre d'avortements répétés sont en relation avec le paludisme chronique. La séro-réaction nous permettra dans tous ces cas de délimiter le domaine de l'infection palustre. On pourrait joindre au séro-diagnostic la formule leucocytaire, mais elle est facilement modifiée par le moindre état inflammatoire.

4° Au point de vue thérapeutique, la disparition des accès ne devra pas seule déterminer la suspension du traitement. Si la séro-réaction est positive, le malade doit encore être traité. Un seul examen sérologique ne sera pas suffisant pour affirmer la guérison.

On connaît les bons effets de l'arsenic chez tous les paludéens. Nous avons observé que chez les sujets chez lesquels à la quinine on adjoint l'acétylarsan, on obtient un effet vraiment remarquable. Il semble qu'on réalise une action de fixation et d'utilisation hémopoiétique des pigments ferrugineux véhiculés dans l'organisme. Ces substances fixées, utilisées, ne provoquent plus la formation de précipitines, tandis que l'organisme se tonifie rapidement. Nous trouvons une raison de plus d'utiliser dans la fièvre tierce, où il est actif, le stovarsol pour remplacer la quinine comme parasiticide. Le métharfer Bouty, chez les paludéens anémiés, a également un heureux effet. On peut concevoir son utilisation comme une sorte d'antigénothérapie.

5° Pour certaines recherches sur les collectivités au point de vue prophylactique (index sérologique), il suffit de disposer de quelques gouttes de sérum pour pratiquer des micro-réactions dans de petits tubes à séro-diagnostic de 8 millimètres de diamètre en utilisant une solution de métharfer à 1 p. 450.

6° Au point de vue de la biologie générale, notre réaction attire l'attention sur les éléments que nous avons appelés endogènes. Wassermann, en inventant sa réaction, croyait mettre en évidence des anticorps ordinaires. Sans s'en douter, il avait établi une réaction d'anti-endogènes. Il est probable que les endogènes jouent en pathologie un rôle assez étendu qu'il s'agit d'élucider.

En terminant, nous adressons nos remerciements aux nombreux confrères civils et militaires de Constantine et du département qui nous ont apporté leur concours pour permettre nos recherches. Notre assistante, Mlle Pichon, nous a apporté depuis six mois une précieuse collaboration.

Note après correction. — Notre travail était à l'impression lorsque ont paru diverses communications de MM. Le Bourdelès et Liégeois (*Réunion biologique de Lyon*, 23 avril 1928 ; *Société médicale des hôpitaux de Lyon*, 24 avril). Ces auteurs, avec nos réactions, ont obtenu des résultats analogues aux nôtres. Mais certains de leurs résultats non spécifiques paraissent dus aux causes suivantes : 1° leur préparation de la mélanine diffère un peu de la nôtre et finalement la dilution employée nous paraît trop formolée (formol-gélification) ; 2° ils emploient peu l'agglutinoscope. Certaines floculations des tubes témoins passent inaperçues. Or, ces auto-floculations précipitent la mélanine des tubes de réaction, d'où fausses réactions à ne pas retenir ; 3° des recherches photométriques en cours nous ont montré que les précipitations à grains fins étaient en général banales. Les floculations spécifiques se présentent à l'agglutinoscope avec l'aspect net de flocons de neige.

ACTUALITÉS MÉDICALES

Rhumatisme juvénile et hygiène publique.

Le rhumatisme articulaire aigu est particulièrement fréquent en Angleterre, et R. MILLER (*Proceedings of the Royal Society of medicine*, avril 1928) en a étudié l'étiologie. Il est particulièrement fréquent dans les écoles primaires, où la proportion des cardiopathies rhumatismales est de 1,5 à 2 p. 100 ; dans les écoles secondaires, où la moyenne est un peu plus faible, les boursiers sont surtout atteints. La mortalité annuelle par cardiopathie rhumatismale est d'environ 20 000 décès par an. La maladie est surtout fréquente de sept à huit ans ; cette prédominance serait due à trois facteurs : amygdalite chronique, vie plus exposée du fait de l'école, résistance moindre aux infections. Les classes pauvres sont les plus frappées, non pas que la pauvreté soit un facteur de rhumatisme, mais parce qu'elle facilite l'action de divers facteurs. Le plus important de ces facteurs semble être le milieu : la transplantation dans des pensionnats empêche en effet souvent l'éclosion du rhumatisme. Il semble que ce soient les maisons humides où le rhumatisme s'observe le plus souvent : cette humidité agirait en facilitant les infections amygdaliennes. L'effort à faire pour prévenir le rhumatisme consisterait donc d'abord à porter une attention toute particulière aux conditions du logement ; on ferait un diagnostic précoce des cas de rhumatisme grâce au service médical scolaire ; enfin, il faudrait une surveillance attentive par les hôpitaux et les praticiens des rhumatismaux dont le traitement ne devrait être confié qu'à ceux qui disposent d'une organisation et de moyens leur permettant de traiter avec la plus grande énergie toutes les complications qui pourraient survenir.

JEAN LEREBOULLET.

Le Gérant : J.-B. BAILLIÈRE. 5760-28. — CORBEIL, IMPRIMERIE CRÉTÉ.

L'ACÉTYLCHOLINE

SES PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES ET PHYSIOLOGIQUES

PAR

Maurice VILLARET et L. JUSTIN-BESANÇON

Nous avons, il y a deux ans (1), employé pour la première fois chez l'homme, sauf erreur de notre part, l'acétylcholine, corps très bien étudié par les pharmacologues et les physiologistes, mais qui, à notre connaissance, n'avait pas, jusqu'à nos recherches, reçu d'application clinique. Cette substance jouit de propriétés pharmacodynamiques si puissantes et si variées, que nous jugeons utile de les exposer dans une vue d'ensemble, avant de décrire la technique de son emploi chez l'homme, et les effets thérapeutiques qu'on peut en attendre.

I. — Etude chimique.

Dans nos recherches, nous nous sommes servis du chlorhydrate d'acétylcholine dont la formule est :

$$(CH^3)_3\equiv N\begin{cases}Cl \\ C^2H^4\text{-}CO^2\text{-}CH^3\end{cases}$$

C'est un chlorhydrate d'ammonium quaternaire dont trois des valences sont saturées par des radicaux méthyle et la quatrième par un reste d'acétate éthylique. C'est par ce dernier point que l'acétylcholine diffère de la choline, constituant essentiel des lécithines, de la neurine, de la bétaïne, de la muscarine, toutes substances très importantes au point de vue de la chimie biologique.

Le chlorhydrate d'acétylcholine se présente sous forme d'une poudre blanche, extrêmement avide d'eau. C'est Bæyer qui prépara le premier l'acétylcholine, en partant du chlorure de choline et de l'anhydride acétique. Il obtint cette substance à l'état de chloraurate ; plus tard Nothnagel fabriqua aussi le chloroplatinate. Depuis, de très nombreux procédés ont été indiqués pour la préparation de l'acétylcholine, et notamment Fourneau et Page ont préparé synthétiquement une série d'homologues supérieurs. L'obtention de l'acétylcholine ne va pas sans certaines difficultés techniques, si l'on veut obtenir un produit absolument pur. L'avidité extrême de l'acétylcholine pour l'eau et le fait qu'elle s'altère facilement dans ses solutions aqueuses, en perdant ainsi une partie de son activité physiologique, explique que les échantillons de ce produit que nous ont fourni certains chimistes étrangers aient perdu, parfois, jusqu'à 50 p. 100 de leur activité. La préparation d'un produit stabilisé, de conservation pratiquement indéfinie, a été le premier objet de nos recherches. Actuellement, nous sommes en possession d'une préparation donnant des résultats constants.

Toxicité. — Cette préparation détermine la mort du lapin, par chute de la pression artérielle, à la dose de 20 à 30 centièmes de milligramme par kilogramme, injectés en cinq secondes, par voie intraveineuse, dans deux centimètres cubes de sérum physiologique.

E. Louis Backman, G. Edström, E. Grahs et G. Hultgren, utilisant une acétylcholine préparée par une firme chimique suisse, ont constaté que la dose minima toxique est supérieure à $0^{mg},4$ par kilogramme, par voie intraveineuse, chez le lapin, dose sensiblement plus forte que celle que nous indiquons. Nous avons expérimenté une acétylcholine de la même marque que celle de Backman, et nous avons obtenu des chiffres semblables à ceux de ces auteurs scandinaves : cette acétylcholine est, en effet, partiellement dédoublée en choline et en acide acétique.

Nous ne saurions donc trop attirer l'attention sur ces variations d'activité de l'acétylcholine selon sa fabrication et son mode de conservation. Faute d'employer un produit très pur et parfaitement stabilisé, on s'expose, en thérapeutique, à des échecs, qui s'expliquent par ce fait que l'acétylcholine est partiellement ou totalement hydrolysée. Nous recommandons, avant tout, emploi d'une série préparée par le chimiste, un essai physiologique, de préférence sur la tension artérielle du lapin.

II. — Etude pharmacodynamique.

1° Activité pharmacodynamique. — Comme le remarquait encore récemment Raymond-Hamet, l'acétylcholine est une des substances les plus actives dont dispose le pharmacologue. En solution au milliardième, elle exciterait déjà l'utérus du cobaye (Güggenheim et Löffler). A la dose extraordinaire de 1 millième de milligramme par kilogramme, par voie intraveineuse, elle abaisserait nettement la tension artérielle sur le chat anesthésié (Dale).

C'est Hunt et Taveau qui, en 1910, montrèrent

(1) MAURICE VILLARET et L. JUSTIN-BESANÇON, Syndrome de Raynaud. Etude des pressions veineuse et capillaire. Action de l'histamine et de l'acétylcholine (*Soc. méd. des hôpitaux de Paris*, n° 42, p. 465, 25 mars 1926. Séance du 19 mars 1926).

que l'introduction d'un radical acétyle dans la choline augmente cent mille fois l'action dépressive sur la pression artérielle, alors qu'elle n'accroît que trois fois sa toxicité.

Cette formidable différence d'action entre l'acétylcholine et la choline entraîne les trois conséquences suivantes :

a. Au point de vue chimique, l'acétylcholine est impossible à doser dans le milieu sanguin aux doses extrêmement faibles où elle est encore physiologiquement active ;

b. Au point de vue physiologique, certaines des objections qu'on a élevées contre le rôle physiologique de la choline ne s'appliquent pas à l'acétylcholine, dont l'action est tellement plus forte qu'elle lui est assez difficilement comparable.

c. Au point de vue thérapeutique, cette différence fait comprendre pourquoi les quelques essais entrepris, jadis, avec la choline, n'ont donné que peu de résultats.

L'extrême fragilité de l'acétylcholine en solution aqueuse explique que, tout comme pour l'adrénaline, son activité varie dans d'énormes proportions avec la voie d'introduction.

Par voie digestive, son action semble nulle : l'un de nous en a absorbé 50 centigrammes, sans ressentir aucun effet, sans le moindre fléchissement de sa pression artérielle.

Par voie sous-cutanée, l'acétylcholine est très active et surtout très maniable. Nos recherches sur ce point ont porté sur la plupart des animaux de laboratoire, et nous avons toujours trouvé un écart considérable entre la dose active et la dose toxique. Chez la souris, la dose mortelle varie, par gramme d'animal, autour de 31 centièmes de milligramme (Hunt et Taveau).

Chez le chien, à la dose de 1 à 5 centigrammes par kilogramme, on constate déjà de la bradycardie, et on est frappé par l'extrême pâleur des muqueuses, parce qu'il se produit une contraction des capillaires, contrastant avec la vaso-dilatation artérielle et artériolaire qui est un des traits fondamentaux de l'action de l'acétylcholine.

Par voie intraveineuse, l'activité de cette substance est encore beaucoup plus grande, et c'est cette voie qu'ont employée la plupart des expérimentateurs.

Dans un prochain article, nous verrons les effets sur l'homme de l'acétylcholine, suivant les différentes voies d'introduction.

Cette inégalité d'action selon la voie d'apport de l'acétylcholine dans l'organisme concorde avec ce que Shanks a constaté pour l'élimination urinaire de la choline. On ne retrouve pas cette substance dans les urines après ingestion de 1 à 2 grammes par kilogramme ; il en passe un peu par le rein après injection de 25 à 250 milligrammes sous la peau ; il en passe beaucoup plus après injection intraveineuse.

2° Action sur la pression artérielle. — Dès leurs premiers travaux, Hunt et Taveau ont mis en évidence la propriété capitale de l'acétylcholine : elle abaisse fortement la pression artérielle.

Comme nous l'avons dit, les doses de l'ordre d'un centième de milligramme, par injection intraveineuse, entraînent déjà cette hypotension chez l'animal, par suite d'une action périphérique sur les artères et les artérioles.

Hunt, en 1918, a insisté sur ce fait que cet effet sur la vaso-dilatation périphérique est celui que l'on obtient aux doses les plus faibles. D'après les travaux de cet auteur, que nos recherches confirment entièrement, l'acétylcholine détermine une vaso-dilatation artériolaire, surtout au niveau de la peau, alors qu'elle est relativement faible dans la zone splanchnique, contrairement à ce qu'on obtient avec les nitrites. Elle détermine une légère vaso-dilatation rénale (Raymond-Hamet). Elle n'amène pas de vaso-dilatation pulmonaire.

Dans cette action dépressive sur la pression artérielle, l'acétylcholine est antagoniste de l'adrénaline, dont elle annihile les effets. Par contre, l'atropine, à certaines doses, empêche l'effet dépresseur de l'acétylcholine sur la pression artérielle. Cette action sur les petits vaisseaux s'observe même dans les perfusions d'organes, puisque Hunt a montré que l'acétylcholine avait une action antagoniste de celle de l'adrénaline sur la circulation du rein. Fait curieux, O. Voss a, tout récemment, publié que l'effet vaso-dilatateur de l'acétylcholine était plus marqué lorsqu'il y avait un excès de potassium dans les humeurs, et qu'un excès de calcium inversait, par contre, son action.

Dale et Richards, Krogh, ont bien mis en évidence ce fait que, sur la grenouille, l'acétylcholine produit une *dilatation des artères et des artérioles*, alors qu'elle stimule la contractilité des capillaires, action très différente de celle de l'histamine.

Nos recherches sur l'homme, en nous aidant de la mesure de la pression veineuse et de celle de la pression capillaire, confirment entièrement les résultats de cet auteur. Après une injection sous-cutanée d'une dose moyenne d'acétylcholine, on n'observe jamais cette rougeur des téguments qui suit l'injection d'histamine. Bien au contraire, les sujets conservent un teint normal, bien qu'il se produise une intense dilatation des artérioles.

Pour mettre cette dernière en évidence, en collaboration avec Mme Schiff-Wertheimer, nous avons eu recours à l'examen ophtalmoscopique. On sait que l'artère de la rétine a la physiologie des artérioles, et, notamment, que la pression du sang n'y atteint que 8 centimètres de mercure environ. Or, quinze à vingt minutes après une injection sous-cutanée d'une dose moyenne d'acétylcholine chez un jeune sujet exempt de lésions artérielles, on constate, dans la majorité des cas, une augmentation considérable du volume de l'artériole rétinienne. L'injection d'histamine, au contraire, ne donne pas de modifications appréciables du calibre de cette artère. Cette expérience, maintes fois renouvelée, entraîne des conséquences thérapeutiques, comme nous l'exposerons bientôt.

3° **Action sur le cœur.** — Dès 1915, Hunt et Taveau avaient montré que l'acétylcholine avait une action inotrope et chronotrope négative, effet extrêmement semblable à celui qu'on obtient par l'excitation faradique du vague, ce qui explique que l'acétylcholine est considérée par un certain nombre de physiologistes comme étant l'hormone vagale sur laquelle les travaux récents de Lœwy ont fortement attiré l'attention.

L'effet vagal de l'acétylcholine sur le cœur est empêché à la fois par l'atropine, l'adrénaline et un certain nombre d'autres poisons bien étudiés par l'école de Backmann.

Henri Frédériq, ayant démontré que la faradisation du pneumogastrique diminue la chronaxie du ventricule lors des extrasystoles provoquées, et qu'il y a tout lieu de croire que cette action s'exerce par l'intermédiaire d'un mécanisme humoral, s'est demandé si les poisons qui sont connus comme des modificateurs du rythme cardiaque n'agissent pas d'une façon systématique sur l'excitabilité du myocarde. S'il est vrai que les nerfs du cœur modifient l'excitabilité par la libération de substances nouvelles à action bathmotropique, dont on note l'apparition dans le liquide de circulation artificielle, on peut escompter une action analogue des poisons cardiaques usuels : l'administration de poisons vagomimétiques doit raccourcir la chronaxie du cœur : c'est, effectivement, ce que l'expérience vient confirmer.

Voici le résultat de deux expériences faites par cet auteur sur le cœur de la grenouille brune :

Numéro de l'expérience	Chlorhydrate d'acétylcholine à 1 p. 100	Cœur dans Ringer pur.			Cœur dans Ringer + acétylcholine		
		Contractions par minute	Rhéobase	Chronaxie	Contractions par minute.	Rhéobase	Chronaxie
15	id.	30	4,6	3	0	1,1	2
16	id.	24	2,5	5	0	0,6	2

L'acétylcholine détermine donc le même abaissement de la chronaxie ventriculaire que l'excitation du pneumogastrique.

On voit toute l'importance pharmacodynamique de l'action de l'acétylcholine sur le cœur, et l'on conçoit que Witanowski se soit servi de cette substance pour départager ce qui revient à l'élément nerveux et à l'élément musculaire dans le fonctionnement cardiaque : Rijlant a étudié l'effet de l'acétylcholine sur la conduction auriculaire; Smith et ses collaborateurs, Sumbal ont recherché son action sur les artères coronaires.

4° **Action sur les muscles lisses.** — Aux dilutions les plus extrêmes, l'acétylcholine excite le péristaltisme gastrique et intestinal comme les autres stimulants parasympathiques. Mais elle est plus douce et moins toxique (Sollmann).

L'observation aux rayons X, sur des chats, montre que le péristaltisme augmenté est de type normal et non spasmodique. La stimulation persiste plusieurs heures.

Emil Abderhalden et Ernst Wertheimer ont comparé l'action de la pilocarpine et celle de la choline sur les mouvements de l'estomac et de l'intestin. Celle de la choline éveille les mouvements de cet organe de façon limitée, tandis que la pilocarpine produit de fortes crampes.

Cette action s'exerce à des doses extrêmement faibles, puisque, d'après Tore Jacobson, l'addition de 0cc,05 d'acétylcholine à 0,001 p. 100 provoque une augmentation du tonus de 10 millimètres d'une préparation d'intestin dans du liquide de Ringer-Locke, et l'augmentation de la contraction de 18 à 25 millimètres.

L'action excito-motrice de l'acétylcholine sur l'utérus isolé de cobaye est vingt fois plus forte que celle de la pituitrine ou que celle de la pilocarpine. D'après Fühner, la dose active minima est de 1/200e de milligramme pour 100 centimètres cubes de liquide de Ringer, 1/100e de mil-

ligramme d'atropine fait disparaître l'action de ce 1/200e de milligramme d'acétylcholine.

Ischiyama, Adachi ont étudié l'effet excito-moteur de l'acétycholine sur la vésicule biliaire. Gruber a montré son action sur la musculature urétérale.

5° Action sur le muscle strié. — Ce sont Riesser et Neuchloss qui, en 1921, ont montré que l'acétylcholine produit, sur le muscle strié, une contracture qui est supprimée par l'atropine, mais pas par le curare. Cette action contracturante de l'acétylcholine sur le muscle strié a fait l'objet d'importants travaux, principalement en Allemagne.

Riesser et Steinhausen sont revenus sur cette question et ont montré que l'acétylcholine contracte déjà légèrement le muscle strié en solution au millionième, et que cette action est supprimée par la novocaïne. Ces auteurs ont vu que l'acétylcholine produisait de fortes variations dans le courant d'action du muscle.

Nous ne pouvons énumérer tous les travaux de l'école allemande et de l'école américaine sur cette question. Il semble s'en dégager que l'acétylcholine influerait sur le tonus du muscle isolé. En effet, Frank, H. Nothmann et H. Hirsch-Kauffmann, injectant à l'animal normal 2 milligrammes d'acétylcholine, ne provoquent aucune réaction motrice des extrémités, tandis que, trois semaines après la section des racines lombaires et des deux premières sacrées, l'injection produit une contracture en extension du membre postérieur, contracture qui est empêchée par l'administration préalable de scopolamine ou de novocaïne. Une semaine après la section des nerfs périphériques (sciatique, poplité interne ou externe), l'acétylcholine détermine, dans les muscles innervés par ces nerfs, une rigidité durant environ cinq minutes et faisant place ensuite à un relâchement complet ; cet effet est supprimé également par l'adjonction de scopolamine, de novocaïne ou d'adrénaline ; ces auteurs en déduisent que les mouvements lents provoqués par l'excitation du sciatique, après dégénérescence de sa partie motrice, sont apparentés aux effets de l'acétylcholine, et que les fibres tonomotrices des racines postérieures doivent être regardées comme faisant partie du système parasympathique dont, précisément, l'acétylcholine est l'excitant électif.

6° Action sur le sang et l'équilibre humoral. — Backmann et ses collaborateurs ont constaté que des doses sous-cutanées répétées d'acétylcholine, chez le lapin, élèvent légèrement le nombre des thrombocytes et des leucocytes.

Edgar Zunz et Jean La Barre, ont montré que l'acétylcholine possède *in vitro* une action anti-coagulante. Ils ont constaté que cette substance empêche la formation de la thrombine, mais n'entrave pas son action. Ils ont même précisé que l'action de l'acétylcholine portait sur la transformation du pro-sérozyme en sérozyme.

Très importantes sont les recherches de Gautrelet sur les effets anti-choc de l'acétylcholine. Cet auteur, injectant cette substance sur le chien chloralosé, puis, un quart d'heure plus tard, quand la pression a retrouvé son niveau primitif, de la thionine, puis de la nigrosine, n'observe pas la chute de la pression artérielle qui caractérise l'action de choc de ces complexes à effet hémoclasique : par conséquent, l'injection préalable d'acétylcholine, tout comme celle de peptone, empêche le complexe thionine-nigrosine, introduit par l'auteur en physiologie comme réactif vaso-moteur, de manifester son action hypotensive normale. Cette découverte est susceptible d'applications thérapeutiques sur lesquelles nous n'insisterons pas ici.

7° Substances synergiques et antagonistes. — Ce sont les travaux de Backmann et de son école qui nous ont fixés sur l'action synergique ou antagoniste de bien des substances vis-à-vis de l'acétylcholine. Nous avons déjà exposé que l'atropine, la scopolamine et les alcaloïdes de ce groupe constituaient des antagonistes puissants de l'acétylcholine et de son action vaso-dilatatrice, alors que, comme on le sait, la vaso-dilatation par les nitrites n'est pas empêchée par l'atropine

Hakan Rydin a observé que l'éther et le chloroforme peuvent augmenter l'action d'une dose modérée d'acétylcholine sur le cœur et l'intestin. De même, la cocaïne renforce son action sur le cœur (Carl Olof Lindblom). Pareillement, l'hydrate de chloral et la chloralamide ont le pouvoir de rendre l'intestin des mammifères plus sensible à l'action de l'acétylcholine.

Bien que la physostigmine soit considérée par Sollmann comme une substance synergique de l'acétylcholine, Knut Granberg montre, par différentes méthodes, que cette substance affaiblit un peu l'action de l'acétylcholine.

L'hydrastinine supprime l'effet de l'acétylcholine sur l'intestin, l'utérus et le cœur (Harald Lundberg), car cette substance a une action inhibitrice sur les excitants vagotropes. De même, la nicotine (Hakan Rydin) détermine une paralysie ou une parésie des organes terminaux moteurs parasympathiques par l'irritation desquels l'acétylcholine exerce son action motrice.

L'acétylcholine transforme la lobéline en un excitant stimulateur du cœur. La colchicine, à certaines doses, supprime l'action de l'acétylcholine. Cook a observé l'antagonisme de l'acétylcholine et du bleu de méthylène. D'autres auteurs ont étudié les effets, par rapport à l'acétylcholine, de la yohimbine, de la coumarine, de l'acide agaricinique, de la jalapine, de la gomme-gutte, etc.

L'étude de ces différentes actions synergiques ou antagonistes a permis aux pharmacologues de considérer, dans tous les cas, l'acétylcholine comme étant l'excitant absolument électif du parasympathique.

III. — Rôle physiologique.

Les substances susceptibles de fournir de la choline par hydrolyse de leur molécule sont très répandues dans l'organisme. Le sérum normal (Hunt, 1915) contient 1/400 000e de choline. Il y en a, d'ailleurs, davantage dans l'urine, et cette quantité augmenterait après ablation des surrénales.

Déjà Desgrez et Chevalier avaient attiré l'attention sur le rôle hypotenseur de la choline et de ses sels.

Mais c'est Gautrelet qui, par de nombreuses et très intéressantes expériences, s'efforça de démontrer le rôle physiologique de la choline. Pour cet auteur, cette substance joue, dans l'organisme, un rôle antagoniste de l'appareil adrénalino-sécréteur. Le jeu opposé de l'appareil adrénalinogène et de l'appareil cholinogène aurait un rôle capital dans la régulation de la pression artérielle.

La place nous manque pour rappeler ici les importantes expériences de cet auteur.

Récemment, V.-G. Brabant, confirmant les travaux de R. Dittler, H. Freund, A. Clark, E. Ponder, W. Storm Van Leeuwen et Zeydner, etc., constate que le sérum des mammifères accroît le tonus de l'intestin isolé et augmente l'amplitude et la fréquence des mouvements automatiques de cet organe, et que l'action de la substance, extraite par l'alcool de ce sérum, ressemble tout à fait à celle de la choline.

Enfin, comment ne pas rappeler les recherches de Enriquez et Hallion, de Weeland, de Le Heux, sur la substance qui passe dans le liquide de Ringer où ont baigné des segments intestinaux. Cette substance a un pouvoir péristaltique très net sur l'intestin isolé, analogue à celui de l'acétylcholine, si bien que Le Heux a été conduit à admettre que ce dernier corps constituait une véritable hormone intestinale.

Pachon a, jadis, émis quelques critiques sur le rôle hormonal de la choline. Nous ne pouvons prendre parti dans cette controverse au sujet de l'action physiologique de l'acétylcholine. Il est bien certain que l'on éprouve, à mettre en valeur l'action hormonale de cette substance, les mêmes difficultés qu'eurent Tournade et Chabrol à démontrer le rôle physiologique de l'adrénaline.

Nous ferons seulement remarquer que la question a changé d'aspect, lorsque Hunt et Taveau eurent mis en évidence ce fait que l'action de l'acétylcholine est cent mille fois plus active que celle de la choline, ce qui modifie bien des données du problème relatif au rôle physiologique possible de cette substance.

L'intérêt physiologique de l'acétylcholine a, d'ailleurs, soudain rebondi dans ces dernières années, à la suite des importants travaux de Lœwy sur le transport humoral de l'excitation nerveuse. On sait que, d'après cet auteur, le liquide de perfusion d'un cœur isolé, dont on excite le pneumogastrique, acquiert des propriétés vagales, et certains ont admis que la substance ainsi mise en liberté dans le liquide de perfusion n'était autre que l'acétylcholine. La question n'est pas encore complètement jugée à l'heure actuelle. Les relations mêmes entre la sécrétion surrénale et l'acétylcholine, malgré les recherches de Crivellari, de Houssay et Molinelli, etc., n'ont pas complètement éclairci ce point important de la physiologie. Tout au plus peut-on dire que, s'il n'est pas démontré, à l'heure actuelle, par les physiologistes que l'acétylcholine est une hormone normalement sécrétée par l'organisme, du moins ses effets physiologiques semblent se rapprocher, par bien des points, de celui des parhormones connues.

IV. — Conclusions.

1° L'acétylcholine est une des substances les plus actives dont puisse disposer le pharmacologue.

2° Elle constitue un des plus puissants excitants du pneumogastrique ; son effet sur les terminaisons parasympathiques diffère, d'ailleurs, sur bien des points, de ceux de la pilocarpine et de la physostigmine.

3° Son action dépressive sur la tension artérielle s'observe aux plus faibles doses. Il y a un écart important entre la dose qui agit sur les vaisseaux périphériques et celle qui influe sur le cœur. Cette action est due essentiellement à une vaso-dilatation des artérioles, comme nous avons pu le constater, chez l'homme, en collaboration avec

Mme Schiff-Wertheimer, par l'examen ophtalmoscopique.

4° L'acétylcholine excite la fonction tonique des muscles lisses (intestin, vésicule biliaire, etc.). Elle détermine, à plus fortes doses, une contracture du muscle strié dans certaines conditions.

5° Elle a une action importante sur l'équilibre humoral.

Nous avons exposé tout récemment nos recherches sur son rôle chez l'homme, et sur les effets thérapeutiques qu'on peut en attendre.

Bibliographie.

A. **Étude chimique.** — 1. BAEYER, *Annales Liebig*, t. CXLII, p. 235.

2. FOURNEAU et PAGE, *Bull. Soc. chim.*, t. XV, p. 544, 1914.

B. **Étude pharmacodynamique.** — 1° *Activité pharmaco-dynamique.* — 1. DALE, The actions of certain ethers of choline, and their relations to muscarine (*Journ. of pharmacology and exp. therap.*, vol. VI, p. 147-190, 1914).

2. GUGGENHEIM et LÖFFLER, *Biochem Zeitschrift*, t. LXXIV, p. 209-218, 1916.

3. RAYMOND HAMET, Action pharmacologique des bases aminées de l'ergot (*Presse médicale*, n° 3, 11 janvier 1928).

4. HUNT et TAVEAU, On the relation between the toxicity and chemical constitution of a number of derivatives of choline and analogous compounds (*Journ. of pharmacol. and exp. therap.*, vol. I, p. 303-339, 1910).

5. W.-F. SHANKS, The excretion of choline in urine (*Journ. Physiol.* LXVIII, 2 et 3, 230-233, 28 décembre 1923).

6. TORALD SOLLMANN, A manual of pharmacology, 3e édition, W. B. Sanders ed. (Philadelphia and London), p. 404, 1926.

2° *Action sur les vaisseaux, le cœur, les muscles lisses.* — 1. EMIL ABDERHALDEN et ERNST WERTHEIMER, Ueber den Einfluss der Schichtung des Mageninhaltes auf die Verdanung der Kohlenhydrate und der Eiweisstoffe (*Arch. Ges. Phys.* CXCIV, 186-181, 1922).

2. A. ADACHI, *Biochem. Zeit.*, t. CXL, p. 185-202, 1923. Cité dans le *Bull. Soc. chim. de France*, n° 11, p. 1829, novembre 1924.

3. DALE et RICHARDS, The vasodilator action of histamine and of some other substances (*Journ. of physiol.*, vol. LII, p. 110-165, 1918).

4. HENRI FRÉDÉRICQ, Action des poisons modificateurs du rythme cardiaque sur la chronaxie du ventricule (*C. R. de la Soc. de biol.*, t. XCII, p. 739, 1925).

5. CHARLES GRUBER, The peristaltic and antiperistaltic movements of segments of excised pig's ureters as affected by drugs (*Journ. Pharm. and exp. therap.* (Proceed.). XXXI, n° 3, 202-203, juillet 1927).

6. FUHNER, Die quantitative Bestimmung des Cholins auf biologischen Wege (*Biochem. Zeitschr.*, Bd. LXXVII, S. 408-414, 1916).

7. RAYMOND-HAMET, Sur l'action vaso-dilatatrice rénale de l'acétylcholine (*C. R. Soc. biol.* XCIV, 727-729, 1926).

8. HUNT, *Americ. Journ. of Physiology*, t. XCV, p. 228, 1918.

9. HUNT et TAVEAU, *Journal of Pharmacology and exper. therapeutics*, t. VII, 1915, p. 304.

10. ISCHIYAMA, *Mitteilungen aus der mediz. Fakultät Fukuoka*, t. X, 1925.

11. KARL JUNKMANN, Beiträge zur Physiologie und Pharmakologie der Erregbarkeit des Froschherzens. Versuche am isolierten Ventrikel, I et II (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, CVIII, 149-306, 313-352, 1925).

12. PIERRE RIJLANT, Contribution à l'étude de l'automatisme et de la conduction dans le cœur. Action du pneumogastrique et de l'acétylochline sur la conduction auriculaire. Blocs par compression (*Arch. Int. physiol.*, XXVII, 304-336, 1926).

13. F.-M. SMITH, G.-H. MILLER et V.-C. GRABOR, Action of adrenalin and acetylcholin on the coronary arteries of the rabbit (*Proceed.*, déc. 1925, in *J. Pharm. and exp. ther.*, XXVII, 3, 239, avril 1926, et *Americ. Physiol.*, LXXVII, 1, 1-7, 1er juin 1926).

14. J.-J. SUMBAL, Die Wirkung von Hypophysenextrakten, Acetylcholin und Histamin auf die Coronararterien der Schildkröte (*Ber. ges. Physiol:* XXVIII 437-38 ; *Chemische Zentralblatt*, n° 8, S. 1103, 1925).

15. G. THORELL, Untersuchungen über die Bewegungen und Innervations verhältnisse der Muscularis mucosæ des Magens (*Skandin. Arch. f. Physiologie*, L, 205-282, 1927).

16. O. VOSS, Modifications dans l'action de l'acétylcholine (*Arch. exp. Path. Pharm.*, CXVI, 367-382, 1926).

17. W.-R. WITANOWSKI, The differential paralysis of cardiac nerve endings and muscle (*J. Physiol.*, LXII, f. 1, 88-92, 30 oct. 1926).

3° *Action sur le muscle strié, le sang, l'équilibre humoral.* — 1. H.-H. DALE et H.-S. GASSER, The pharmacology of denervated mammalian muscle. I. The nature of the substances producing contracture (*J. of pharm. and exp. ther.*, XXIX, 53-67, 1926).

2. H.-H. DALE et H.-S. GASSER, The pharmacology of denervated mammalian muscle. II. Some phenomena of antagonism and the formation of lactic acid in chemical contracture (*J. of pharm. and exp. therap.*, XXVIII, 287-315, 1926).

3. E.-LOUIS BACKMANN, G. EDSTROM, E. GRAHS et G. HULTGREN, Action de l'acétylcholine, de la pilocarpine et de l'atropine sur le nombre des thrombocytes et des leucocytes du sang chez le lapin (*C. R. Soc. de biol.*, t. XCIII, p. 190, 1925).

4. E. FRANK, M. NOTHMANN et H. HIRSCH-KAUFFMANN, Ueber die « tonische » Kontraction des quergestreiften Säugetiermuskels nach Ausschaltung der motorischen Nerven. Untersuchungen an der Muskulatur der extremitaten (*Arch. ges. Phys.*, CXCVIII, 391-400, mars 1923).

5. J. GAUTRELET, Du mode d'action de certaines substances considérées comme agents anti-choc ; action comparée de la choline excitant parasympathique (*C. R. de la Soc. de biol.*, 17 juin 1922).

6. VON KOCH, Ueber den Aktionsstrom des Skeletmuskels bei der Acetylcholinkontraktur. (*Thèse de l'Institut physiologique de Marbourg*, 1924).

7. NEERGAARD, *Pflügers Arch. d. Physiol.*, 205, 506-517, 1924 ; *Zurich Physiol. Inst.* Cité dans *Chemisches Zentralblatt*, n° 4, p. 550, 28 janvier 1925.

8. MASAYUCKI OKAGAWA, Ueber Rhodawirkungen am Muskel und gegenseitige Verstärkung von Kontraktursubstanzen (*Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm.*, CXI, 99-113, 1926).

9. Y. OKAMOTO, Ueber den Angriffspunkt der sympathischen und parasympathischen Gifte am quergestreiften Muskel (*Klin. Wochenschr.*, n° 1, S. 20, 1924).

10. JAUME PI-SUNER, Ueber den Einfluss der Ionenmischung des Milieus auf die Tonuseinstellung der Darmuskulatur durch Acetylcholin, Pilocarpin und Adrenalin (*Biochemische Zeitschrift*, Bd. CL, H. 3-4, S. 299).

11. O. RISSER et W. STEINHAUSEN, Ueber das elektrische Verhalten des Muskels bei Einwirkung von Acetylcholin (*Chem. Zentralblatt*, I, S. 862, 1923 ; *Pflügers Arch. d. Physiol.*, CXCVII, S. 288, 1922).

12. H. SCHAFFER et H. LICHT, Beitrage sur Frage des Muskeltonus. I. Ueber die elektrischen Erskeinengen bei der Heidenhainschen Zungenkontraktion und verwandten tonischen Phänomenen ; II. Die Acetylcholinkontraktur des Kaltblutermuskel und ihre elektrischen

Esschinungen (*Arch. f. exp. pathol. u. Pharm.*, CXV, 1-4, 180-204, août 1926).

13. Ernst Simonson et Kurt Engel, *Pflügers Arch. d. Physiol.*, 206, 373-388, 1924; *Greifswald Univ.* Cité dans *Chemisches Zentralblatt*, I, nº 5, p. 715, 4 février 1925.

14. Steinhausen, Ueber das elektrische Verhalten des Muskels bei Einwirkung von Acetylcholin (*Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.*, Bd. CXCVII, S. 288-299; 1922).

15. O. Wyss, Untersuchungen über Dehnung und Belastung des Skelettmuskels bei der Acetylcholinkontraktur und beim Tetanus (*Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.*, CCX, 4-5, 586-597, 24 nov. 1925).

16. Edgard Zunz et Jean la Barre, Action anti-choc de la choline chez le cobaye dans l'anaphylaxie sérique (*C. R. Soc. de biol.*, t. LXXXVIII, p. 654, 1923).

17. Edgard Zunz et Jean La Barre, Action de la choline et de ses dérivés dans la coagulation du sang. (*C. R. de la Soc. biol.*, t. XC, p. 121, 1924).

18. Edgard Zunz et Jean La Barre, Action de la choline et de l'acétylcholine sur la transformation du prosérozyme en sérozyme (*C. R. Soc de biol.*, t. XC, p. 655, 1924).

4º *Substances synergiques et antagonistes.* — 1. Bo Cleason, Action de l'alcaloïde de la lobélie sur l'innervation autonome du cœur (*C. R. Soc. de biol.*, t. XCIV, p. 640, 1925).

2. A.-P. Cook, The antagonism of acetylcholin by methylene blue (*J. of Physiol.*, LXII, f. 2, 160-165, 10 déc. 1926).

3. Knut Granberg, Action de la physostigmine sur la partie motrice de l'innervation sympathique (*C. R. de la Soc. de biol.*, t. XCIII, p. 1167, 1925).

4. Harald Lundberg, Action de l'hydrastinine sur l'innervation autonome de l'intestin du mammifère (*C. R. Soc. de biol.*, t. XCIV, p. 640-653, 1925).

5. Hakan Rydin, Influence de certains narcotiques sur l'action exercée par l'acétylcholine sur le cœur (*R. C. de la Soc. de biol.*; t. XCI, p. 1098, 1924).

6. Hakan Rydin, Influence de l'éther et du chloroforme sur l'action exercée par l'acétylcholine et la pilocarpine sur l'intestin (*C. R. Soc. de biol.*, t. XCII, p. 654, 1925).

7. Hakan Rydin, Influence de l'hydrate de chloral et de la chloralamide sur l'action exercée par les excitants parasympathiques sur l'intestin (*C. R. Soc. de biol.*, t. XCII, p. 658, 1925).

8. Hakan Rydin, Influence de la nicotine sur l'action exercée par l'adrénaline et l'acétylcholine sur l'utérus de lapine (*C. R. de Soc. de biol.*, t. XCIII, p. 1193, 1925).

9. Hakan Rydin, Action de la nicotine sur le système nerveux sympathique et parasympathique du cœur de la grenouille (*C. R. de la Soc. de biol.*, t. XCIII, p. 1189, 1925).

10. Tore Jacobson, Action de la colchicine sur le cœur (*C. R. de la Soc. de biol.*, t. XCIII, p. 1178, 1925).

11. Tore Jacobson, Action de la colchicine sur l'intestin et l'utérus (*C. R. de la Soc. de biol.*, t. XCIII, p. 1182, 1925).

12. P. Weger, Effet de la yohimbine sur l'innervation autonome de l'intestin (*C. R. Soc. de biol.*, t. XCVI, 797-799, 1927).

C. **Étude physiologique.** — 1. Asher et Wood, Influence de la choline sur la circulation (*Zeitschrift für Biologie*, XXXVII, p. 307-326, 1898).

2. V.-G. Brabant, Action excito-tonique et excito-péristaltique du sang et du sérum sur les muscles lisses (*C. R. de la Soc. de biol.*, t. XC. p. 115, 1924).

3. H. Cardot, Les transports humoraux de l'excitation nerveuse. (*Lectures commentées des monographies et revues étrangères de biologie. Chahine édit. Paris* 1925-1926).

4. Crivellari, Sensibilité des rats décapsulés à l'égard de la nicotine, du cyanure, de l'acétylcholine et de l'histamine (*C. R. Soc. de biologie*, XCVI, 223-224, 1927).

5. Desgrez et Chevalier, Action de la choline sur la pression artérielle (*C. R. Acad. Sc.*, CXLVI, p. 52, 1902).

6. H. Frédéricq, Transmission humorale des excitations nerveuses (Rapport à la *Soc. de biol.*, *Réunion plénière*, mai 1927).

7. J. Gautrelet, Mécanisme de l'action hypotensive de certaines glandes (*C. R. de la Soc. de biol.*, I, p. 176, 1908).

8. J. Gautrelet, La choline dans l'organisme ; antagonisme des appareils chromaffine et cholinogène (*C. R. de la Soc. de biol.*, II, p. 448, 1909).

9. J. Gautrelet, La choline; son rôle hypotenseur. Contribution à l'étude des coordinations fonctionnelles (*Journ. de physiol. et pathol. générale*, nº 2, mars 1909). — Les systèmes nerveux sympathique et autonome dans la vie végétative. Étude de physiologie clinique (*Gazette des hôpitaux*, 3 juin 1911).

10. J. Gautrelet et D. Kalomiris, Réaction séro-intestinale et équilibre nerveux végétatif (C. R. *Soc. Biol.*, séance du 11 juin 1927).

11. Guggenheim, *Biochem. Zeitschrift*, *t.* LXV, 189-218.

12. B.-A. Houssay et E.-A. Molinelli, Décharge d'adrénaline par injection directe de substances dans la médullaire surrénale (*C. R. Soc. de biol.*, t. XCIII, p. 1133, 1925).

13. Démétrius Kalomiris, L'action sur l'intestin isolé du sérum normal ou pathologique dans ses rapports avec l'équilibre neuro-végétatif. Thèse médecine de Paris, 1927.

14. Lœwi, Ueber humorale Uebertreigbarkeit der Herznervenwinwirkung, I et II (*Arch. Gesam. Physiol.*, CLXXXIX, p. 239, 1921; CXCIII, p. 201, 1921).

15. Lœwi, Ueber humorale Euebertreigbarkeit der Herznervenwirkung, III (*Arch. ges. Physiol.* CCIII, 408-412, 1924).

16. Lœwi, Ueber humorale Uebertreigbarkeit der Herzennervenwirkung, IV (*Arch. ges. Physiol.*, CIV, p. 361-367, 1924). — Ueber humorale Uebertreigbarkeit der Negative chrono und dromotrope Vaguswirkung, V (*Arch. ges. Physiol.*, XXIV, 629-640, 1924).

17. Teissier et Morel, Résultats de la recherche de la choline dans le sang des sujets hypotendus (*Bull. de la Soc. méd. des hôpitaux de Lyon*, novembre 1919, p. 350).

Consulter encore :

1. Ben Densham, The adjuvant action of the lactate ion on the vaso-dilatator effect of sodium nitrite (*Journ. of Physiol.*, LXIII, 173-17 [illegible] juillet 1927).

2. Kurt Erichson, Ueber die gefess Wirkungen enuger Substanzen an der mit kalts blut durchströmten Hunde extremität (*Arch. für exp. Pathol. und Pharmacol.*, CXV, fasc. 5-6, 375-382, août 1916).

3. A. Frœhlich et K. Paschkis, Verstarkung pharmakologischer Reaktionen duch gereiguigtes Eiweiss (Versuche am überlebenden Uterus) (*Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmac.*, CXVII, 3-4, 169-188, 1926).

4. Knut Granberg, Ueber die Einwirkung des Physostigmines auf die autonome speziell auf die sympatische Innervation (*Arch. int. Pharm. ther.*, XXXII, 5-6, 400-454, 1926).

5. Makoto Ishimara et Ernst P. Pick, Zur Pharmakologie der Purkinjeschen Fäden (*J. of Pharm.* et *exp. Therap.*, XXIX, 355-372, 1926).

6. Brune Kisch, Differenzierende Wirkungsanalysen von Herzgiften Bochachtungen über die vaguserregende Atropinwirkung (*Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, CXVI, 3-4, 227-233, sept. 1926).

7. Gustav Kuehl, Ueber die pharmakologische Acswertung von Atropin und Skopolaminlösungen und deren Haltbarkeit (*Arch. f. exp. Pathol. und Pharm.*, CIX, 295-299, 1925).

8. Otto Voss, Ueber Wirkungsänderungen des Acetylcholine (*Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm.*, CXVI, 5-6, 367-382, sept. 1926).

LES ANOMALIES DU RACHIS CERVICAL

OCCIPITALISATION DE L'ATLAS ET AXIALISATION DE LA 3e CERVICALE SANS SYNDROME CLINIQUE

PAR

H. ROGER, J. REBOUL-LACHAUX et CHABERT
(de Marseille).

Nombreux sont les travaux qui ont été publiés ces derniers temps sur les **anomalies du rachis cervical**. Le chiffre des malformations décrites n'approche pas moins de la douzaine.

En pratique, si nous laissons de côté l'importante question des **. ôtes cervicales** sur lesquelles la littérature abonde et qui se traduisent par un syndrome plus brachial que cervical; il faut surtout insister sur deux syndromes cervicaux congénitaux :

1° La réduction numérique des vertèbres cervicales, homme sans cou, syndrome de Klippel-Feil ;

2° L'occipitalisation de l'atlas.

A. — Syndrome de réduction numérique des vertèbres cervicales de Klippel-Feil.

La colonne cervicale paraît être la région du rachis la plus stable : elle comprend toujours sept éléments ; et ce chiffre sept, ainsi que le précise Feil, n'est pas seulement constant chez l'homme, mais « également chez les mammifères, qu'il s'agisse du porc, de la baleine ou de l'éléphant dont le cou est très réduit, ou de la girafe et du chameau qui ont un cou long... ».

Ces considérations d'ordre phylogénique ne sont indiquées que pour mieux préciser la rareté relative des variations numériques du rachis cervical, qui sont presque toujours associées à d'autres troubles morphologiques.

C'est en 1912 que Klippel et Feil présentent à la Société anatomique le cas d'un homme de quarante-six ans, décédé de pleurésie et de néphrite, dont les caractéristiques cliniques, au point de vue cervical, étaient la limitation nette des mouvements de la tête, l'implantation basse des cheveux et l'absence de cou ; à l'autopsie, le rachis cervico-dorsal est représenté par une masse cervico-dorsale comprenant les vertèbres cervicales atrophiées et les trois ou quatre premières vertèbres dorsales avec spina-bifida s'étendant à la partie postérieure de la colonne cervicale.

Feil, en 1919, dans sa thèse, reprend l'observation publiée en 1912 avec Klippel et la rapproche des anomalies analogues du rachis cervical observées par divers auteurs. A cette époque, il n'avait pu d'ailleurs en retrouver que 10 observations, et encore parmi celles-ci se trouvaient plusieurs protocoles d'autopsie de fœtus ; c'est dire que les faits, observés avant les travaux de cet auteur sur des êtres ayant vécu, étaient exceptionnels. Les progrès de la radiographie tendent à rendre ces anomalies moins rares.

Sans vouloir passer en revue la bibliographie complète de la question, signalons les travaux italiens de Lupo Marconi et surtout du professeur Bertolotti, qui a consacré d'importants mémoires à la question des anomalies du rachis cervical, et, en France, ceux de Chevrier, Dubreuil-Chambardel, Lance, les observations de Crouzon et Martin, Sicard et Lermoyez, Feil, Roland et Vobockstael, etc., les thèses de Mme Poissonnier et de Breton, les cas publiés à Marseille par Michel et Nicoleau, par Rebierre, par Rottenstein, par H. Roger avec Astier.

Ce syndrome est essentiellement caractérisé :

1° **Au point de vue clinique.** — *a.* Par la *brièveté du cou*, plus ou moins absent ;

b. Par l'*implantation basse des cheveux* sur la nuque ;

c. Par la *limitation des mouvements de la tête*, surtout dans le sens latéral.

2° **Au point de vue anatomique et radiologique.** — *a* Par la RÉDUCTION DU NOMBRE DES DES VERTÈBRES CERVICALES, souvent atrophiées et plus ou moins soudées entre elles ;

b. Par l'ASCENSION DE LA CAGE THORACIQUE RÉALISANT UN VÉRITABLE THORAX CERVICAL ;

c. Par la COEXISTENCE, ENTRE AUTRES ANOMALIES, D'UN *spina bifida cervical*, sur l'importance duquel Feil a beaucoup insisté : car ce serait cette malformation qui entraînerait les autres.

Les auteurs indiquent le diagnostic avec le mal de Pott cervical et la maladie de Kummel-Verneuil, mais à peu près uniquement au point de vue radiographique ; car, d'une façon générale, le syndrome de Klippel-Feil est indolore et ne se traduit par aucun symptôme neurologique.

Cependant, l'un de nous a publié avec Astier un cas où, vers l'âge de trente ans, le syndrome de Klippel-Feil s'est compliqué de douleurs occipitales et cervicales, d'abord intermittentes, puis subcontinues et très violentes. Ces douleurs doivent être attribuées à du rhumatisme cervical surajouté à la lésion congénitale : il existait d'autres localisations rhumatismales, et les douleurs ont été améliorées par la médication iodée.

Dans le cas de Rebierre, il existait un syndrome paralytique frappant l'hypoglosse droit, le pneumospinal gauche avec atteinte de C^4 gauche.

En ce qui concerne la *pathogénie*, Feil incrimine, pour son cas princeps publié avec Klippel, la formation primitive d'un spina bifida cervical haut situé, puis secondairement un traumatisme ou une compression amniotique ayant amené un tassement progressif des zones répondant au spina bifida. Pour les autres cas, moins caractéristiques que ce dernier, il admet, avec Geoffroy Saint-Hilaire et avec Mme Nageotte, le rôle important des tentatives d'avortements, conscients ou non, susceptibles d'agir directement sur l'organisme fœtal ou indirectement sur celui-ci en déterminant des troubles de développement de l'amnios. A ce propos, Feil rappelle les expériences de Dareste sur les œufs de poule : cet auteur provoquait à volonté telle ou telle monstruosité, l'œil unique médian, l'exencéphalie ou le cœur double par exemple, en faisant couver des œufs de poule soumis à des percussions ou à des secousses, ou bien en échauffant irrégulièrement l'œuf, ou encore en vernissant partiellement la coquille.

Guillain se demande s'il ne faut pas faire intervenir dans certains Klippel-Feil, une infection, une spondylite infectieuse datant des premières années de l'enfance.

B. — **Occipitalisation de l'atlas.**

Il y a longtemps que les anatomistes ont décrit la fusion atloïdo-occipitale. Columbus, en 1752, et peu après Morgagni en publient des cas. Ledouble, dans son important travail sur les anomalies vertébrales, en réunit un certain nombre d'exemples, découvertes d'autopsie ou faits cliniques. Zoja et Zangalli paraissent avoir été des premiers à établir un rapport entre le torticolis congénital et la fusion atloïdo-occipitale.

Cette anomalie paraissait assez rare : Franck Russel la rencontre chez 0,4 p. 100 des crânes du Peabody Museum de l'Université d'Harvard, et Macalister chez 0,14 p. 100 des crânes du musée de Cambridge.

Les progrès de la radiographie lui découvrent une fréquence plus grande. Bertolotti en étudie à lui seul 14 cas.

Cette malformation se caractérise :

1° **Anatomiquement et radiologiquement.** — *a.* Par une fusion plus ou moins complète des masses latérales de l'atlas avec l'occipital, fusion qui peut être unilatérale ou bilatérale (mais alors généralement asymétrique) ;

b. Par un aspect grêle et aplati de l'atlas ;

c. Par une rotation de la première vertèbre cervicale ;

d. Par l'association fréquente d'autres anomalies cervicales (côtes cervicales, hémi-vertèbres, axialisation de la troisième cervicale).

2° **Cliniquement.** — Par un torticolis congénital osseux, surtout net dans le cas de fusion unilatérale, mais plus ou moins ébauché dans le cas de fusion bilatérale asymétrique, et se traduisant par :

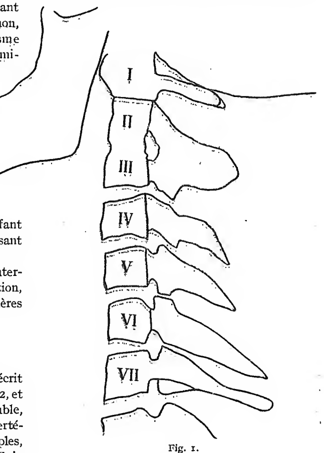


Fig. 1.

a. L'inclinaison latérale de la tête avec rotation, due au torticolis osseux auquel s'associe parfois un torticolis musculaire ;

b. La limitation des mouvements, surtout latéraux, et souvent la difficulté d'ouvrir les maxillaires par déplacement du maxillaire inférieur (Dwight) ;

c. L'association parfois de cypho-scoliose ou d'asymétrie faciale, dentaire, etc.

Fait assez particulier, ce torticolis, quoique congénital, ne devient apparent que vers la dixième, douzième année, quand l'ossification se complète. Aussi, à côté du diagnostic avec le torticolis musculaire congénital, que l'on a surtout à envisager, on peut avoir à discuter celui du mal

de Pott sous-occipital ou du syndrome de Kummel-Verneuil (1).

A cette occipitalisation de l'atlas s'associe assez souvent une autre anomalie, la *fusion plus ou moins complète de la deuxième et de la troisième cervicale.*

Ledouble avait remarqué que parmi les vertèbres cervicales la troisième est celle qui présente le plus d'anomalies : celle-ci serait, d'après lui, le point faible du squelette du cou. La fusion de C^2-C^3 serait une anomalie par excès du développement du rachis cervical, par vertèbre supplémentaire : cou à huit vertèbres.

Bertolotti étudie sous le nom d' « assimilation axiale » de la troisième cervicale, 7 observations personnelles, 3 de fusion complète et 4 de fusion partielle de C^2-C^3. Dans les 3 cas de fusion complète, les deux vertèbres conglomérées possèdent à l'état rudimentaire des éléments morphologiques particuliers de l'axis, et il y a une segmentation basale de l'apophyse odontoïde qui est détachée de l'axis. Dans les cas partiels, il y a réduction de la troisième cervicale à un demi-corps s'intercalant en coin entre la deuxième et la quatrième.



Fig. 2.

Sicard et Lermoyez ont constaté l'association d'une soudure intime de l'atlas et de l'occipital, ainsi que des deuxième et troisième vertèbres cervicales. Il existait un syndrome musculaire un peu spécial, caractérisé par la disparition d'une partie des faisceaux du sterno-cléido-mastoïdien et du grand pectoral, avec cou élargi en forme de triangle à base inférieure comme chez les myopathiques. Ce syndrome est congénital et ne s'accompagne ni de brièveté du cou, ni de limitation des mouvements de la tête, ni d'implantation basse des cheveux.

C'est une **association d'occipitalisation de l'atlas et de fusion de C^2-C^3,** mais sans syndrome clinique, que nous avons eu l'occasion d'observer (2).

Un navigateur, Stef..., âgé de vingt-quatre ans, entre le 7 décembre 1925 à la clinique neurologique pour des sensations douloureuses paroxystiques de la main droite sous forme de crampes entraînant la contracture en flexion des doigts, en particulier de l'index, et pour une diminution de force de cette main droite, apparues assez brusquement depuis deux mois environ. Il se plaint, également depuis un mois, de céphalées nocturnes.

D'intellect très fruste, il nous fixe très mal sur ses *antécédents* personnels ou familiaux. Nous apprenons fortuitement qu'il a été opéré il y a un an pour perforation d'ulcus stomacal.

L'*examen* montre une attitude en demi-flexion de la main avec diminution nette de la force de flexion des doigts, une atrophie légère, mais nette, de l'éminence

(1) L'un de nous a eu l'occasion de voir un cas de *spina bifida* cervical avec côte cervicale et malformation de C^5, dans lequel un traumatisme était incriminé pour expliquer le torticolis. H. Roger (dicussion du rapport d'André Thomas sur les côtes cervicales ; *Congrès neur. et aliénistes*, Besançon, 1923, p. 81).

(2) Ce malade a été présenté au Comité médical des Bouches-du-Rhône, en janvier 1926.

thénar, une hypoesthésie de la face palmaire de l'index et du pouce, une exagération du réflexe stylo-radial.

A signaler en outre un réflexe cutané plantaire en extension à droite sans aucun signe du côté des membres inférieurs, une voûte palatine ogivale avec nombreuses anomalies dentaires. Bordet-Wassermann positif dans le sang. Liquide céphalo-rachidien normal avec Bordet-Wassermann négatif.

Une *radiographie* de la région cervicale, faite en vue de rechercher la possibilité d'une lésion du rachis cervical inférieur susceptible d'expliquer ces troubles, ne montre pas d'altération de C^5 à D^1 (sauf les apophyses transverses de C^7 très légèrement hypertrophiques) et en particulier pas de spina bifida.

Par contre, la radio montre des altérations nettes des vertèbres cervicales supérieures :

1° Une occipitalisation légère de l'atlas, qui est plus grêle que d'habitude, est en contact étroit avec l'occipital, et s'écarte au contraire beaucoup de l'axis. Il a conservé sa forme habituelle ;

2° Une juxtaposition complète de C^2-C^3. Les deux vertèbres ont leur hauteur et leur forme normales, il n'y a aucun tassement des corps, mais le disque qui les sépare a complètement disparu, représenté seulement par un trait horizontal plus clair dans le bloc unique de C^2-C^3. Il y a également coalescence des apophyses épineuses qui sont jumelles, conservant leurs dimensions normales, mais sans interstice entre elles ;

3° Une longueur plus considérable de l'ensemble des apophyses épineuses cervicales.

Un nouvel examen du rachis cervical de ce malade montre une souplesse normale du cou et aucune douleur à la mobilisation en tous sens ; bonne sensibilité de la nuque et du cou ; pas de douleur à la pression pharyngée et rien d'anormal à l'examen du pharynx ; aucune atrophie musculaire, aucune déformation et, en particulier, aucune diminution ni augmentation de la hauteur du cou. Les cheveux ont leur implantation normale.

En résumé : syndrome amyotrophique du membre supérieur droit prédominant dans le territoire du nerf médian avec réflexe stylo-radial plus vif à droite qu'à gauche, réflexe cutané plantaire en extension à droite, liquide céphalo-rachidien normal et réaction de Bordet-Wassermann positive dans le sang, chez un homme porteur insoupçonné d'une malformation vertébrale cervicale silencieuse, décelée par la radiographie, à type d'occipitalisation fruste de l'atlas et de synostose de C^2-C^3 (axialisation de C^3).

Ce cas diffère assez des cas antérieurement publiés pour que nous y insistions.

1° **Au point de vue anatomo-radiologique**, la synostose de C^2-C^3 n'est pas, comme dans la plupart des cas récemment publiés par Bertolotti, une fusion réelle en un bloc dans lequel on arrive plus ou moins à distinguer deux corps. Ici, les deux vertèbres sont nettement distinctes ; elles sont simplement jumelles, le bord supérieur de l'une se réunissant au bord inférieur de l'autre. C'est sans doute pourquoi cette simple disparition du disque intervertébral et de l'intervalle interosseux n'a pas retenti sensiblement sur la longueur du cou.

2° **Au point de vue clinique.** — Tout d'abord, à l'encontre de la plupart des cas d'occipitalisation, il n'y a aucun torticolis : Bertolotti, Feil ont indiqué d'ailleurs la latence possible de l'occipitalisation, si elle est bilatérale et symétrique. Les malades de Sicard et Lermoyez gardaient, comme les nôtres, la mobilité complète de leur cou.

Mais, dans le cas de Sicard et Lermoyez, il y avait un syndrome musculaire d'atrophie congénitale des sterno-cléido-mastoïdiens et des pectoraux, donnant au cou de leurs malades un aspect triangulaire un peu spécial, et que nous ne retrouvons nullement ici.

Il ne paraît pas possible de rattacher à l'anomalie des trois premières cervicales le syndrome de parésie de la main avec atrophie thénarienne qui correspond à une localisation médullaire cervicale inférieure.

Faut-il incriminer ici l'augmentation de volume des apophyses transverses de C^7? Crouzon, et surtout Sénèque (*Journ. de chir.*, août 1923) ont attiré l'attention sur les troubles provoqués dans le plexus brachial par certaines apophyses transverses costiformes : dans 7 cas publiés par cet auteur, une intervention améliora rapidement les phénomènes algiques ou trophiques du membre supérieur correspondant. Mais chez notre malade l'anomalie est vraiment peu accentuée et telle que nous la retrouvons très fréquemment chez des sujets n'ayant aucun syndrome neurologique.

Le syndrome clinique observé chez ce malade nous paraît dû à une lésion médullaire discrète, atteignant la corne antérieure de C^6-C^7 (atrophie de l'éminence thénar) et le faisceau pyramidal adjacent (exagération unilatérale des réflexes avec Babinski). Quoique nous n'ayons pas constaté de spina bifida du rachis cervical inférieur à la radiographie, il n'est pas impossible qu'indépendamment de l'axialisation de C^3, trop haut placée pour expliquer cette atrophie thénarienne, il existe une malformation (primitivement congénitale, qui se mettrait à évoluer tardivement) d'un segment médullaire plus bas situé. Léri attire l'attention (*Soc. méd. des hôp.*, 28 juillet 1922) sur les anomalies combinées du rachis cervical et de la moelle, susceptibles d'expliquer certains syndromes moteurs, parfois tardifs. Un des cas de syndrome de Klippel-Feil publié par Sicard et Lermoyez s'accompagnait d'une hémiparésie droite évoluant par poussées.

Ici cependant peut-être est-il plus simple de penser à une sclérose médullaire d'origine syphi-

litique, vraisemblablement hérédo-syphilitique. Les malformations palatine et dentaires, la déficience intellectuelle très accusée, le Bordet-Wassermann positif dans le sang (quoique négatif dans le liquide céphalo-rachidien) font penser à l'hérédo-syphilis.

Il n'est pas d'ailleurs invraisemblable de rattacher à l'hérédo-syphilis elle-même la malformation osseuse de notre malade. Mme Nageotte (*Soc de pédiatrie*, 21 déc. 1920) fait jouer un rôle important à ce facteur dans les malformations vertébrales et il semble bien que le cas de syndrome de Klippel-Feil publié par Feil, Roland et Vobokstael ait également cette étiologie.

Bibliographie. — BERTOLLOTTI, Morphologie et anatomie radiographique des anomalies congénitales du rachis cervical (*Chirurgia degli organi di movimento*; Bologne, fasc. 4, vol. LIV).

BRETON, Contribution à l'étude des malformations congénitales des vertèbres cervicales. *Thèse de Paris*, 1920-1921.

CHEVRIER, Contribution à l'étude anatomique et clinique des anomalies vertébrales congénitales. *Thèse de Paris*, 1912-13.

CROUZON et MARTIN, Un cas de diminution numérique des vertèbres cervicales (*Soc de neur.*, 1er mars 1923).

CROUZON et MARTIN, Un cas fruste du syndrome de Klippel-Feil (*Soc. méd. hôp.*, 2 nov. 1923).

DELHERM, THOYER-ROZAT et MOREL-KAHN, Un cas de syndrome de Klippel-Feil (*Soc. de radiol.*, 13 février 1923).

DUBREUIL-CHAMBARDEL, Variations sexuelles de l'atlas (*Soc. d'anthropologie*, 18 juillet 1907).

DUBREUIL-CHAMBARDEL, Variations du rachis et leurs conséquences pathologiques et morphologiques (*Progrès médical*, 14 février 1925).

FEIL, L'absence et la diminution des vertèbres cervicales; le syndrome de réduction numérique cervicale. *Thèse de Paris*, 1919.

FEIL, Sur la localisation du spina-bifida dans la région cervicale (*Progrès médical*, 20 nov. 1920).

FEIL, Les malformations congénitales du rachis cervical (vue d'ensemble anatomique et clinique) (*Progrès médical*, 26 juin 1921).

FEIL, Spina-bifida et anomalies vertébrales (*Progrès médical*, 28 mai 1921).

FEIL, Occipitalisation de l'atlas et torticolis congénital (*Presse médicale*, 29 juin 1921).

FEIL, Comment doit-on radiographier la colonne cervicale quand on soupçonne l'existence d'une anomalie (*Journal de radiologie*, 1923, p. 125).

FEIL, ROLAND et VOBOCKSTAEL, Les hommes sans cou; considérations sur la réduction numérique et le tassement des vertèbres cervicales (*Revue d'orthopédie*, juillet 1924, p. 281).

FEIL et MINOT, Une nouvelle observation d'homme sans cou (*Progrès médical*, 26 sept. 1925).

FISCHER et GIRAUD, Malformation de l'axis (*Soc. anat.-clin. Bordeaux*, 4 avril 1927).

FROHLICH, Syndrome de Klippel-Feil (*Rev. méd. de l'Est*, 1925, no 2).

INGELRANS, Syndrome de Klippel-Feil chez un enfant de quatorze ans (*Rev. d'orthop.*, juillet 1926).

KLIPPEL et FEIL, Un cas d'absence de vertèbre cervicale (*Soc. anatomique*, 3 mai 1912).

LANCE, Syndrome de Klippel-Feil (*Bull. de la Soc. de pédiatrie*, 21 déc. 1920).

LEDOUBLE, Traité des variations de la colonne vertébrale chez l'homme, 1920.

LÉRI et ESCALIER, Une forme particulière de réduction numérique des vertèbres cervicales: absence de l'atlas et de l'axis (*Soc. méd. hôp.*, 23 juillet 1926).

LESAGE, LAQUERRIÈRE et LEHMANN, Un cas de syndrome de Klippel-Feil (*Soc. franç. d'électr. et radiol.*, 23 oct. 1924).

LOUBAT, CLOUP et FISCHER, Un cas de syndrome de réduction numérique des vertèbres cervicales (*Gaz. heb. sc. méd.*, Bordeaux, 4 sept. 1927).

LUPO, Contributo allo studio dell' anatomia radiografica delle primo vertebre cervicali e del cranio (*Radiologia med.*, nov.-déc. 1920).

MACALISTER, Notes on the development and variations of the second cervicale vertebra (*Journal of anatomia and physiologia*, 1894).

MARCONI, Malformations du rachis cervical (*Radiologia medica*, vol. IX, fasc. 4).

MICHEL et NICOLEAU, Un cas de syndrome de Klippel-Feil (*Com. méd. B.-du-Rhône*, 3 mars 1922, in *Marseille méd.*, p. 397-398).

PETRESCO-POISSONNIER (Mme), Contribution à l'étude du syndrome de Klippel-Feil. *Thèse Paris*, 1922.

POIRIER, Traité d'anatomie, art. *Variations de l'axis*.

REIERR E, Un homme sans cou avec syndrome hétérolatéral du XII droit et de X, XI et C4 gauches (*Presse médicale*, 19 mai 1923).

ROGER et ASTIER, Syndrome de Klippel-Feil et rhumatisme vertébral (*Com. méd. des B.-du-Rhône*, 23 nov. 1923, in *Marseille méd.*, p. 1364-1374).

ROTTENSTEIN, Un nouveau cas d'anomalie numérique des vertèbres cervicales (*Soc. de chir.*, *Marseille*, *id.*, 1924).

SICARD et LERMOYEZ, Atrophie triangulaire congénitale du cou à forme pseudo-myopathique avec occipitalisation et axialisation (*Soc. de neurologie*, 7 déc. 1923).

TAPIE, VILLEMIN et LYON, Syndrome sympathique cervico-brachial, manifestation tardive d'un *spina-bifida occulta* (*Gaz. des hôp.*, 1er déc. 1926).

VACCINOTHÉRAPIE LOCALE BRONCHO-PULMONAIRE PAR LA TRACHÉOFISTULISATION TEMPORAIRE

PAR

le Dr Georgee ROSENTHAL

L'étude systématique expérimentale (1) de la trachéofistulisation avec sa variante *trachéofistulisation prolongée endobronchique* (Société de médecine de Paris, 1928) nous a conduit à constater la tolérance des bouillons de cultures utilisés actuellement dans la recherche de l'immunisation locale, comme celle des vaccins intratrachéaux. Dès lors, il était simple de décrire et de mettre en œuvre la *vaccinothérapie localisée endobroncho-pulmonaire*, complément naturel des vaccinothérapies hypodermiques, manœuvre analogue à la sérothérapie intrarachidienne de la méningite cérébro-spinale (lire le livre de Dopter), méthode qui cadre bien avec les travaux modernes d'immunisation *in situ* par les bouillons de Besredka.

La tolérance étant démontrée par l'expérimentation préalable toujours nécessaire, la vaccinothérapie étant démontrée efficace par les résultats obtenus par Dufourt, Minet, Ranque et Senez, etc. (lire le *Congrès de Lausanne*, 1927), de même que l'immunisation locale de Besredka est actuellement classique, il ne reste plus à fixer que la technique. Mais ici nous devons résoudre deux questions importantes.

a. D'abord, pourquoi recourir à la trachéofistulisation pour introduire une quantité relativement faible (quelques centimètres cubes) d'une solution, alors que l'*injection intratrachéale « vraie »*, c'est-à-dire, selon notre dénomination, faite avec une canule descendant à travers les cordes vocales, permet sans piqûre d'injecter dans la trachée 15 à 20 centimètres cubes de liquide médicamenteux ?

Nous répondons à cette première question, comme nous avons déjà répondu lorsque le professeur Rénon proposait une sérothérapie endotrachéale par le procédé *per os*. Même avec anesthésie locale, l'injection intratrachéale *per os* s'accompagne d'une réaction d'intolérance qui amène le rejet d'une partie de la solution, rejet dont nous ne pouvons déterminer la quantité. Cette déperdition enlève toute sécurité à cette technique.

De plus, n'oublions pas qu'il s'agit ici de grands malades et que les examens multiples, les manœuvres répétées de l'injection intratrachéale seraient moins bien supportés que la trachéofistulisation temporaire.

Nous concluons sur ce point : Si, à la rigueur, *dans une phase préopératoire* chez un sujet en bon état général, nous acceptons l'injection intratrachéale *per os* comme mode d'introduction locale des bouillons et vaccins, par contre, chez l'infecté, chez le fébrile, *et en particulier au cours des broncho-pneumonies*, nous préférons l'introduction transcervicale, dont nous allons préciser les détails de mise en œuvre. *L'injection intratrachéale reste cependant le mode de réalisation de l'immunité locale à la Besredka dans la cure des laryngites.*

b. A plusieurs reprises, et en particulier à la *Société de pédiatrie* (1920), nous avons insisté sur les dangers des manipulations intratrachéales transcutanées chez l'enfant Nous rappelons ces réserves. La trachéofistulisation *chez l'enfant en bas âge*, de même que la trachéo-bronchoscopie translaryngée, pouvant provoquer après la manœuvre des spasmes de la glotte d'autant plus dangereux qu'ils passent inaperçus malgré leur gravité essentielle, notre méthode ne sera mise en application qu'avec une surveillance assidue, prolongée et de tous les instants chez l'enfant et le jeune adolescent.

Mais le point essentiel est d'appliquer une technique rigoureuse et tolérable par le malade. fébrile ; et de même que pour la mise à demeure de nos canules permanentes, nous avons (*Presse médicale*, 30 juillet 1924) décrit une manœuvre minutieuse, de même pour la simple introduction de nos aiguilles courbes de 1 à 2 millimètres de diamètre, nous ne craignons pas de revenir sur cette question et d'insister sur des détails qui ne paraîtront pas inutiles à ceux qui comprennent avec quelle douceur il faut agir sur les voies respiratoires en cas d'infection broncho-pulmonaire, en raison des troubles fonctionnels qu'il faut réduire au minimum.

Toute pression laryngée est douloureuse, souvent intolérable, chez l'infecté fébrile, et la douleur peut entraver la manœuvre. Donc, si le malade supporte le décubitus dorsal, un aide intelligent et dévoué maintiendra la tête en situation favorable ; si le malade est obligé par dyspnée de rester assis, il importe au plus haut degré qu'il soit bien calé par des coussins et que sa tête soit également maintenue dans le degré d'extension compatible avec son état. La dyspnée rend la manœuvre des plus délicates.

Une petite projection de chlorure d'éthyle

(1) *Soc. de biologie*, 1913 ; *Soc. de thérapeutique*, 1927-1928.

anesthésie la peau ; une aiguille fine piquée au niveau de l'espace intercrico-thyroïdien introduit un peu de solution analgésiante (novocaïne au vingtième, butelline ou tout autre succédané de la cocaïne de toxicité faible).

Ne piquez pas la peau d'emblée, même alors, avec la canule de trachéofistulisation temporaire. Cette aiguille-trocart a 1mm,5 à 2 millimètres de diamètre, avec, répétons-le, la courbure des canules de trachéotomie dont elle est la miniature.

Faites au bistouri étroit des ophtalmologues une ponction minime à la peau de 1mm,5 de long : elle ne sera pas sentie. Introduisez alors de la main droite la canule courbe, pendant que votre index gauche sent le cricoïde ; aisément elle pique la membrane et descend dans la trachée. Rassurez le malade et marquez un temps d'arrêt : vous devez faire une manœuvre de toute douceur. Le trocart étant retiré, il reste dans les voies respiratoires une canule courbe mousse qui ne peut ni blesser, ni ulcérer la paroi postérieure.

Alors, lentement, avec une seringue de 5 à 10 centimètres cubes, injectez dans la trachée la solution de novocaïne ou de butelline, et quelques minutes après, sans réflexe, sans toux, sans fatigue, vous injecterez les bouillons d'immunisation ou le vaccin dont vous voulez faire usage.

Retirez votre canule ; surveillez votre malade ; la manipulation est terminée. Elle vous étonnera par sa parfaite acceptation, si vous avez été méthodique et prudent. La dose, la répétition de la dose dépendent du cas clinique et des indications. Les observations cliniques préciseront la conduite.

Nos recherches expérimentales, d'accord avec nos essais cliniques et les travaux antérieurs, ont confirmé la meilleure tolérance intratrachéale des solutions huileuses et l'importance de l'isotonie. Nos préférences vont donc aux vaccins huileux ; nous avons déjà signalé la tolérance des voies respiratoires pour les bouillons d'immunisation. Il est toujours favorable de diluer l'ampoule de vaccin aqueux dans 2 à 3 centimètres cubes de sérum isotonique.

Encore un mot : introduit directement dans le poumon, le vaccin a une action locale ; le liquide de dilution par les veines pulmonaires arrivera sans détour au cœur L'injection endobronchique par notre trachéofistulisation est donc un procédé de thérapeutique essentiellement broncho-alvéolaire, certes, mais aussi pneumocardiaque direct. Ce n'est pas le point le moins intéressant de notre technique, et ce fait montre une fois de plus l'intrication des traitements des différents organes, phénomène normal en thérapeutique comme en symptomatologie.

Résumons cet article en quelques mots :

La trachéofistulisation temporaire peut se pratiquer même chez les grands infectés fébriles. Elle marque une nouvelle étape dans l'étude des vaccinothérapies locales. Une fois encore, notre méthode d'*attaque du poumon* est à concevoir comme une technique génératrice et créatrice de multiples procédés nouveaux d'études biologiques expérimentales ou humaines et de thérapeutiques modernes (1).

(1) Lire nos études sur la trachéofistulisation : *Soc. de médecine de Paris*, 1913-1918 ; *Paris médical*, février 1914 et *passim* ; *Journal médical français*, 1920 ; *Presse médicale*, juillet et août 1924 ; *Soc. de path. comparée*, 1928, etc.

RECHERCHES SUR LA SÉDIMENTATION DES GLOBULES ROUGES

PAR

le Dr Diam **HADJISSARANTOS**

Interne de l'hôpital Evangelismos d'Athènes.

Depuis 1924, nous recherchâmes la vitesse de sédimentation des globules rouges sur un assez grand nombre de malades à la clinique médicale de l'hôpital Evangelismos d'Athènes.

Notre technique. — Nous suivîmes la méthode de Peschel. Dans une seringue bien graduée nous aspirons 0cc,40 d'une solution aqueuse de citrate de soude à 5 p. 100 et 1cc,60 de sang pris par ponction veineuse.

Le mélange est mis le plus tôt possible dans un tube d'hémoglobinomètre de Sahli.

De dix en dix minutes dans la première heure nous notons le chiffre auquel correspond le niveau des globules rouges, puis les deux suivantes heures nous effectuons la lecture chaque demi-heure.

Résultats sur l'adulte sain (en moyenne) :

Homme sain : 100, 99, 98, 97, 97, 97, 96, 95, 94, 94, 93.

Femme : 100, 98, 96, 95, 91, 89, 88, 85, 83, 82, 81.

Nos résultats dans diverses maladies. — 1° Maladies du tube digestif et de ses annexes. — De nos observations il ressort que la vitesse de sédimentation est peu augmentée dans l'ulcus, tandis qu'aux névroses de l'estomac nous n'observâmes pas d'augmentation notable. Sur trois de ces malades le diagnostic a été confirmé par

l'opération. Dans le cancer des voies digestives, nous remarquâmes une V. S. très augmentée. Toutefois nous observâmes chez un malade atteint de cancer des voies biliaires avec ictère intense et présence de sels biliaires dans ses urines une V. S. peu augmentée :

V. S. d'un cancéreux : 100, 75, 41, 34, 32, 30, 29, 28, 27, 25.

V. S. d'un cancéreux avec ictère : 100, 94, 93, 76, 68, 63, 60, 59, 56, 55, 54.

Le rôle des sels biliaires sur la V. S. est mis bien en évidence d'après les travaux de Popper et Kreïndler de Bucarest, ce qui a été confirmé par nous aussi.

Dans les colites, dysenteries, appendicites, abcès du foie, la V. S. a été augmentée. Aux cirrhoses type Laennec nous observâmes une V. S. presque normale. Sur un malade atteint de cirrhose et qui avait une bronchite, sa V. S. a été augmentée puis, après guérison de sa bronchite, elle revint vers la normale.

2° **Maladies du cœur.** — Dans les maladies congénitales du cœur, nous observâmes un ralentissement très marqué de la V. S.; même dans un cas il n'y eut pas de sédimentation. Après les trois heures, le niveau des globules rouges correspondait au chiffre 100.

Dans l'asystolie, la V. S. se ralentit pour retomber à la normale après guérison. Dans l'œdème du poumon d'origine cardiaque, la V. S. augmente de jour en jour.

3° **Maladies du rein.** — Dans les néphrites avec syndrome rétention uréique, nous observâmes une V. S. peu augmentée.

Tandis que dans les néphrites avec syndrome rétention des chlorures, la V. S. a été très augmentée.

Nous n'observâmes aucune pareille accélération dans aucune autre maladie. Dans les formes mixtes nous observâmes un ralentissement de la V. S. quand l'urée dans le sang augmentait.

Voici les chiffres de 3 cas :

Néphrite, avec rétention pure uréique : 100, 98, 97, 95, 95, 93, 90, 80, 78, 75, 73, 70.

Néphrite, avec rétention des chlorures : 100, 95, 75, 65, 47, 34, 28, 20... (plus bas que le chiffre 20).

Néphrite forme mixte (urée dans le sang : 1,87) : 100, 98, 94, 87, 82, 77, 73, 54, 50, 45, 40.

Même cas, après quelques jours (urée : 2,10) : 100, 98, 97, 95, 90, 85, 80, 75, 65, 55, 50.

Ce ralentissement, d'après nos recherches *in vitro*, n'est pas dû à l'urée. Nous n'observâmes aucun ralentissement de la V. S. dans une série de tubes où nous ajoutâmes à la solution de 0cc,40 de citrate de soude une dose croissante d'urée (0,0016-0,0064).

4° **Maladies du système nerveux.** — Dans l'hémiplegie nous observâmes une V. S. augmentée.

Dans le tabes, la V. S. trouvée est augmentée.

Au stade aigu de l'encéphalite léthargique, la V. S. est augmentée tandis qu'après elle est au voisinage de la normale.

5° **Maladies infectieuses.** — *a.* Typhus. — Dans les premiers jours de la maladie non compliquée nous n'observâmes pas de modifications notables, tandis que dans la seconde période, après le septième jour la V. S. est influencée en augmentation. Dans les cas compliqués soit d'une bronchite, soit d'une orchite, d'une enterorragie, etc., la V. S. augmente trop.

b. Rhumatisme. — Dans le rhumatisme articulaire aigu ou chronique, la V. S. a été très augmentée. Après une médication à bon effet, la V. S. se ralentit.

Avant traitement : 100, 97, 91, 84, 78, 73, 71, 64, 56, 51, 48.

Après traitement : 100, 99, 96, 93, 89, 85, 82, 73, 70, 69, 67.

c. Tuberculose. — Nous n'insisterons pas sur les résultats de la tuberculose, faits qui sont bien connus.

Dans la forme exsudative, nous observâmes la plus grande augmentation de la V. S.

Dans la typho-bacillose, dès les premiers jours la V. S. est très augmentée.

Dans la méningite tuberculeuse, au début de la maladie la V. S. est presque normale, mais de jour en jour elle s'accélère.

Voici un cas confirmé par la présence des bacilles de Koch dans le liquide céphalo-rachidien ;

Quatrième jour de la maladie : 100, 99, 97, 96, 94, 92, 90, 85, 80, 78, 77.

Huitième jour de la maladie : 100, 99, 93, 88, 85, 83, 81, 78, 76, 72, 70.

Douzième jour de la maladie : 100, 98, 93, 87, 80, 75, 72, 65, 60, 57, 55.

6° **Tumeurs.** — Dans les tumeurs malignes nous observâmes une V. S. très augmentée.

Sur un petit nombre de tumeurs bénignes la V. S. a été très peu augmentée. Le traitement des tumeurs par les rayons X ne modifie pas la V. S. du sujet traité, pendant les premiers jours.

L'exérèse chirurgicale des tumeurs modifie en ralentissant la V. S., qui parvient après un certain temps variable au voisinage de la normale. Quelquefois nous n'observâmes pas de ralentissement ou, après un ralentissement de quelque temps, une nouvelle accélération vint.

Dans ces cas il y avait toujours un foyer cancéreux en cours d'évolution.

7° **Diabète.** — Sur un assez grand nombre de diabétiques acidosiques à qui nous recherchâmes la V. S., nous observâmes une V. S. très augmentée.

Le glucose ajouté *in vitro* au mélange citrate de soude et sang veineux ne modifie pas la V. S. d'un individu sain.

Nous n'eûmes pas de diabétiques sans acidose, mais nous croyons être en bonne voie en pensant que l'accélération est au compte de l'acidose qui modifie les polypeptides du sang, lesquels jouent un rôle de protecteur colloïdal du globule rouge.

Conclusions. — D'après nos recherches sur la V. S., nous croyons que la V. S. ne peut servir à grand'chose.

Elle doit être recherchée pour le diagnostic de la tuberculose, sans toutefois pouvoir trancher définitivement la question. Beaucoup de tuberculeux n'ont pas une V. S. augmentée ; nous avons vu que dans la méningite tuberculeuse la V. S. n'était pas augmentée, mais ce sujet était certainement un porteur de bacilles de Koch. Et ceux qui ont une V. S. augmentée ne sont pas tuberculeux. Un sujet sain peut avoir une V. S. augmentée à cause d'un panaris, d'une dysenterie, etc., et au compte desquels l'augmentation de la V. S. serait due.

Sa recherche aux tumeurs pourrait servir au point de vue du diagnostic. Au pronostic nous sommes d'avis qu'elle doit être recherchée dans la tuberculose et dans l'exérèse des tumeurs malignes.

Une V. S. qui se ralentit montre que l'état général s'améliore et le processus pathologique s'éteint.

ACTUALITÉS MÉDICALES

La distribution géographique du rhumatisme articulaire aigu et le rôle possible d'un insecte transmetteur.

L'examen de très nombreux malades et de multiples autopsies ont montré à J.-T. CLARKE (*Proceedings of the Royal Society of medicine*, avril 1928) que l'on n'observait jamais ni rhumatisme articulaire aigu, ni chorée, ni lésions mitrales dans les régions tropicales. Cette distribution géographique correspond à celle de la mouche du rat, le *Ceratophyllus fasciatus*, particulièrement fréquente dans les climats du Nord où sévit surtout le rhumatisme articulaire aigu. De même, au point de vue saisonnier, le maximum de la mouche, qui s'observe en août-septembre, est bientôt suivi d'un maximum de rhumatisme en octobre-novembre ; les deux minimum coïncident en février-mars. L'humidité, les habitations urbaines insalubres et voisines des rivières sont favorables à la pullulation des rats ; ceci expliquerait la prédominance du rhumatisme dans les milieux pauvres des villes et dans les logements humides. Il semble d'autre part à l'auteur que le rhumatisme ait tous les caractères d'une affection à protozoaire : les lésions ont un aspect plus prolifératif qu'exsudatif, et la structure des nodules d'Aschoff rappelle plus celle des lésions de la syphilis, des trypanosomiases ou du paludisme que celle de lésions bacillaires ; l'organisme réagit par une mononucléose ; enfin les caractères géographiques et climatologiques et les conditions de milieu qui favorisent l'apparition du rhumatisme articulaire aigu, rapprochés des conditions de multiplication du *Ceratophyllus fasciatus* font penser que cet insecte pourrait être l'hôte d'un protozoaire ou d'un spirochète responsable de la maladie.

JEAN LEREBOULLET.

Le traitement du prurit par la bromothérapie intraveineuse.

Bien souvent, dans les cas de prurit rebelle, le thérapeute est réduit à prescrire un traitement symptomatique ; il tente de calmer l'irritabilité nerveuse de son patient. C'est dans ce but que SÉZARY (*Bulletin médical*, 31 décembre 1927) a expérimenté la méthode de Lebedjew qui consiste à traiter les affections prurigineuses telles que l'eczéma, les dermites toxiques, l'urticaire, le lichen plan, par des injections intraveineuses d'une solution de bromure de sodium à 10 p. 100 dans l'eau physiologique.

La plupart des malades traités ont reçu une injection quotidienne de 10 centimètres cubes pendant un temps variant de six à trente-quatre jours. Les résultats furent surtout intéressants dans l'eczéma papulo-vésiculeux (13 bons résultats sur 16 malades traités) et le pityriasis rubra de Hebra.

Les effets de la bromothérapie semblent surtout persistants chez les sujets dont les dermatoses ne sont pas entretenues par une cause durable locale ou générale.

La notion de l'âge importe peu.

La bromothérapie intraveineuse suffit à produire la guérison dans les cas où la dermatose n'est pas liée à des tares viscérales importantes. En pareil cas, elle semble agir non seulement par son action sédative sur le système nerveux, mais encore par un choc (leucopénie après l'injection), ou une modification des conditions biologiques générales.

P. BLAMOUTIER.

Le Gérant : J.-B. BAILLIÈRE 5760-28. — CORBEIL, IMPRIMERIE CRÉTÉ.